

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

N°

THÈSE

814

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

BELL Jacques, Robert

né le 22 novembre 1912 à Paris (V^e)

LA THÉRAPEUTIQUE D'INITRÉE

Président : M. Villaret, Professeur

J.-B. BAILLIÈRE & FILS

Éditeurs

19, Rue Hautefeuille

PARIS

1937



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551607_0048

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

BELL Jacques, Robert

né le 22 novembre 1912 à Paris (V^e)

LA THÉRAPEUTIQUE DINITRÉE

Président : M. Villaret, Professeur

J.-B. BAILLIÈRE & FILS

Éditeurs

19, Rue Hautefeuille

PARIS

1937

LE DOYEN ROUSSY.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOWSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	{ LOEPER.
	{ CARNOT.
	{ CLERC.
	{ Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	{ CUNÉO.
	{ GOSSET.
	{ GRÉGOIRE.
Clinique ophtalmologique	LENORMANT.
Clinique urologique	TERRIEN.
	MARION.
Clinique d'accouchements	{ BRINDEAU.
	{ COUVELAIRE.
	{ JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGEANT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
	{ HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	{ MULON.
	{ OLIVIER.
	{ VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE	Pathologie chirurgicale.
BARIÉTY.....	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri)..	Pathologie médicale.
BERNARD (Étienne)	Pathologie médicale.
BESANÇON (Justin).	Hydrologie.
BOULIN.....	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER ...	Pathologie médicale.
COSTE.....	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
FEY	Urologie.
FUNCK	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.
GASTINEL.....	Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES.	Pathologie chirurgicale.
GAYET	Physiologie.
DE GENNES.....	Pathologie médicale.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oro-rhino-laryngologie.
HAZARD	Pharmacologie.
HUGUENIN.....	Anatomie pathologique.
JOANNON.....	Hygiène.
LACOMME	Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL....	Obstétrique.
LAROCHE (Guy)..	Pathologie médicale.
LELONG.....	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF.....	Pathologie chirurgicale.
M ^{lle} J. LÉVY.....	Pharmacologie.
LÉVY-VALENSI..	Neurologie et Psychiâtrie.
MÉNÉGAUX	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET.....	Pathologie médicale.
MOREAU.....	Pathologie médicale.
MOULONGUET ..	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN.....	Pathologie médicale.
OBERLING	Anatomie pathologique.
PETIT-DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.
PIÉDELIÈVRE ..	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD.....	Ophtalmologie.
RICHET.....	Physiologie.
SANNIÉ	Chimie biologique.
SÉNÈQUE	Pathologie chirurgicale.
TROISIER	Pathologie expérimentale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT.	Physiologie.
GUÉNIOT.....	Obstétrique.

MM.

LARDENNOIS ...	Pathologie chirurgicale.
LEROUX	Anatomie pathologique.
NEVEU-LEMAIRE.	Parasitologie.
VAUDESCAL.....	Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE .	}	BASSET	}
AUBERTIN.....		BROCQ.....	
BRULÉ		CADENAT.....	
CHABROL.....		GATELLIER	
CHIRAY		HEITZ-BOYER...	
DONZELOT		MOURE	
DUVOIR		QUENU.....	
LIAN		SCHWARTZ.....	
PASTEUR-VAL-		VELTER.....	
LERY-RADOT .			
SÉZARY			

Clinique médicale.

Clinique chirurgicale.

MM.	
ÉCALLE.....	}
LE LORIER ..	
LÉVY-SOLAL ..	
METZGER	

Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé...	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD.....	Radiologie clinique.
RUPPE.....	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions, émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

En témoignage de ma profonde reconnaissance et de ma très sincère affection.

A MA FEMME

A MES BEAUX-PARENTS

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR POUCHET

Professeur honoraire à la Faculté de Médecine de Paris

Membre de l'Académie de Médecine

Commandeur de la Légion d'Honneur

Qui a bien voulu nous inspirer le sujet de cette thèse et dont les beaux travaux sur la thérapeutique dinitrée sont à l'origine de la présente étude.

Hommage de notre vive gratitude et de notre respectueux dévouement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR VILLARET

*Professeur de Clinique médicale à la Faculté
de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine*

Qui a bien voulu accepter la présidence de
cette thèse.

Hommage très respectueux.

A NOS MAITRES

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ WILMOTH
Clinicien des Hôpitaux de Paris

A MONSIEUR LE DOCTEUR ARMAND DELILLE
Médecin de l'Hôpital des Enfants-Malades

En reconnaissance de leur précieux enseignement.

A NOS MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ACHARD

Membre de l'Institut

Secrétaire général de l'Académie de Médecine

A MONSIEUR LE PROFESSEUR COUVELAIRE

Professeur de Clinique obstétricale à la Faculté de Médecine

Membre de l'Académie de Médecine

A MONSIEUR LE PROFESSEUR RATHERY

*Professeur de Clinique thérapeutique à la Faculté de Médecine
de Paris*

Membre de l'Académie de Médecine

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LENORMANT

*Professeur de Clinique chirurgicale à la Faculté de Médecine
de Paris*

Membre de l'Académie de Médecine

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MATHIEU

Professeur de Clinique orthopédique

A MONSIEUR LE PROFESSEUR FIESSINGER

*Professeur à la Faculté de Médecine
Médecin de l'Hôpital Necker*

AVANT-PROPOS

L'heure est venue d'écrire un travail clinique sur la thérapeutique dinitrée.

Jusqu'en 1933, ce travail eût été bien difficile, car, si l'expérimentation avait été très poussée depuis quinze ans, par contre on ne disposait, à ce moment, que d'une expérience thérapeutique insuffisante.

Actuellement, au contraire, on peut consacrer à la thérapeutique dinitrée un travail essentiellement clinique, tant sont nombreux les documents sérieux accumulés sur cette question.

Il ne faut donc pas s'attendre à trouver dans ce mémoire le rappel détaillé des travaux physiologiques qui ont, d'ailleurs, été groupés, il y a trois ans, dans de remarquables publications d'ensemble des Professeurs André Mayer, Tainter et Léon Binet, et, plus récemment, dans de grandes revues générales françaises et étrangères.

Nous resterons donc, dans ce travail, sur le terrain des faits cliniques, mais des faits bien étudiés, étayés par des examens nombreux et par des recherches de laboratoire.

Il y a en effet une différence fondamentale entre cette expérimentation clinique et celle qui a été poursuivie dans les laboratoires des physiologistes. Ceux-ci se sont intéressés essentiellement à l'*hyperthermie* (André Mayer, Léon Binet, etc.). Or, en thérapeutique, les doses de dinitrophénol employées ne déterminent *aucune élévation de température*. *Les phénomènes physiologiques observés dans ces conditions diffèrent considérablement de ceux réalisés par l'expérimentateur*. C'est ainsi, par exemple, que l'animal en hyperthermie présente une polypnée, une hyperglycémie, une hypoglobulinémie qu'on n'observe pas aux doses thérapeutiques; c'est ainsi encore que l'hyperthermie expérimentale est essentielle-

ment une combustion de glucides, tandis que l'hypermétabolisme thérapeutique est avant tout une combustion de lipides, comme le montre l'abaissement du quotient respiratoire.

Il ne faut pas s'étonner de ces différences. Le clinicien utilise la strychnine comme tonique; l'expérimentateur l'emploie pour provoquer des convulsions. Le clinicien utilise l'adrénaline, à doses réfractées, pour produire une hypertension ménagée; le physiologiste, avec des doses massives, provoque l'œdème aigu du poumon.

Or, fonder l'emploi clinique de l'adrénaline ou de la strychnine, sur l'œdème aigu du poumon ou les convulsions expérimentales, constituerait une erreur évidente. Il en va de même pour le dinitrophénol.

C'est pourquoi nous pensons faire œuvre utile en rassemblant ici sur la thérapeutique dinitrée, les documents d'une clinique vraiment sérieuse, très scientifique, étayée par de solides recherches de laboratoire.

HISTORIQUE

L'emploi des dinitrophénols hypermétabolisants a été révélé, dès 1885, quand P. Cazeneuve et R. Lépine, de Lyon, ont établi l'action de l'un d'entre eux, le dinitronaphtol, sur la température du chien.

Au Collège de France, de 1916 à 1931, les Professeurs *André Mayer*, *Magne* et *Plantefol* ont poursuivi des travaux, aujourd'hui classiques, établissant que les combustions organiques augmentent sous l'influence des dérivés dinitrés du phénol. Cette notion pharmacodynamique a été utilisée d'abord par les cliniciens américains, Professeurs *Tainter*, *Cutting* et *Stockton*, qui ont fait des dérivés dinitrés la grande médication des obésités.

C'est encore en France que la médication dinitrée a fait l'objet d'une mise au point clinique définitive : fixation de la posologie, précision dans les indications, extension du domaine thérapeutique, qui dépasse largement les cadres des ralentissements de la nutrition.

Le rapport de M. le Professeur *Tiffeneau* (Académie de Médecine, décembre 1935), la communication de M. le Professeur *Pouchet* (Académie de Médecine, février 1936), l'étude d'ensemble de M. *Gilbert-Dreyfus*, Médecin des Hôpitaux de Paris (avril 1936), les publications du Professeur *Marcel Labbé*, du Professeur *Leulier*, de *Rivoire*, *Danès*, *Salmon* et *Delrous*, les thèses de *E. Riviérez* et *P. Rothéa* (Paris 1935), constituent les plus récents travaux français sur l'emploi des nitrodérivés en thérapeutique.

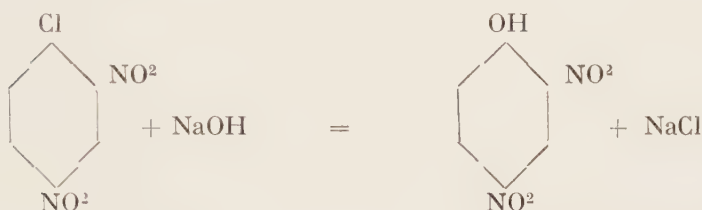
Ces travaux français ont été complétés par nombre de mémoires étrangers où l'on trouve d'importantes investigations de laboratoire, notamment ceux d'*Anderson* et *Reed*, *Emerson*, *Simkins*, aux Etats-Unis, ceux de *J. Demole* et *Ch. Weisberg*, en Suisse, ceux d'*Emmer*, en Tchécoslovaquie, ceux de *Marcowitz*, au Canada, ceux de *Vermeulen* et *Heernu*, en Belgique, ceux du Professeur *Henrique Hug*, en Argentine, de *Boni*, en Italie, de *Bolliger*, en Australie, de *Lourens*, en Hollande. de

Daniel, en Roumanie, de *Fuentes*, en Espagne; ceux de *Brasovan* et *Tichomirov*, en Yougoslavie, ceux de *Carlos del Pozo*, au Mexique, et tant d'autres encore. Ces recherches cliniques, poursuivies dans tous les pays du monde, mettent en relief l'intérêt que les thérapeutes attachent à la médication dinitrée.

L'importance actuelle du dinitrophénol en médecine ressort de la statistique du Professeur *Tainter*, qui évalue à 100.000 le nombre des malades qui, *chaque jour*, absorbent du dinitrophénol, à titre thérapeutique.

ÉTUDE CHIMIQUE

L'alpha-dinitrophénol 1-2-4 est préparé par saponification à la soude d'une qualité spéciale de 1-Chloro-2-4-dinitrobenzène, à point de fusion élevé (49°5). Le schéma de la réaction est le suivant :



La séparation des isomères se fait par cristallisation fractionnée.

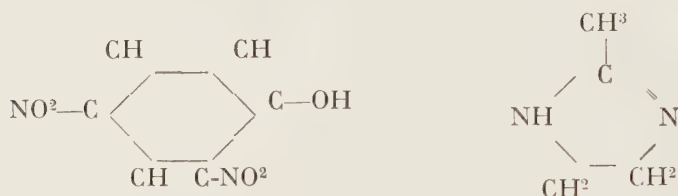
L'alpha-dinitrophénol 1-2-4 pur est un corps cristallisé jaune, son point de fusion est 114-115 degrés. Il est sublimable et entraînable par la vapeur d'eau, soluble à cinq pour cent dans l'eau bouillante et à quatre pour mille dans l'eau froide, très soluble dans l'alcool, la benzine, le chloroforme, l'éther, l'éther acétique, etc.

Le contrôle de la pureté rigoureuse du produit, indispensable pour son emploi thérapeutique, se fait par la détermination du point de fusion, sa solution intégrale dans l'alcool et son étude spectrophotographique. Ce contrôle chimique doit être complété par un essai biologique.

Il y a certainement des différences de toxicité entre les différentes marques d'alpha-dinitrophénol 1-2-4. Deux auteurs, également compétents, travaillant, l'un en Belgique (Handowsky), l'autre en France (Leulier), ont fourni dans leurs mémoires des chiffres de toxicité du dinitrophénol sur le même animal (pigeon). Or ces chiffres ne sont pas comparables. C'est que les dinitrophénols sont différents. Handowsky emploie un dinitrophénol étranger, et Leulier, un dinitro-

phénol français, qui est nettement moins toxique, d'après les chiffres de ce dernier auteur.

Le médicament dinitré actuellement de beaucoup le plus utilisé en Europe et dans nombre de pays proches ou lointains résulte de la condensation synthétique d'une molécule d'alpha-dinitrophénol 1-2-4 avec une molécule de lysidine.



Dinitrophényl-lysidine ou dinitra ou nitrophénazine.

Sur cette dinitrophényl-lysidine, le Professeur Pouchet écrit : « Ce composé paraît devoir présenter des avantages par rapport à l'alpha-dinitrophénol. La dinitrophényl-lysidine est facile à purifier, étant susceptible de cristalliser. Elle modifie heureusement, au point de vue de la toxicité, la fonction phénolique du dinitrophénol, se dissout facilement dans l'eau, et, par l'adjonction dans sa constitution du groupement méthylglyoxalidine, favorise énergiquement l'élimination des déchets. »

Contrôle de l'innocuité. — La remarquable tolérance clinique qui a assuré le succès de la dinitrophényl-lysidine est due au contrôle rigoureux de sa pureté chimique, complété par un essai biologique. Il est actuellement reconnu que certains accidents, en particulier oculaires, observés d'ailleurs uniquement aux Etats-Unis, ont été déterminés par des impuretés associées au dinitrophénol (Professeur Pouchet, Académie de Médecine). « Ces accidents n'ont d'ailleurs jamais été signalés avec les préparations françaises de nitrophénine » (Gilbert-Dreyfus.)

Activité et marge de sécurité. — La dose active de dinitrophényl-lysidine est de 3 milligr. 6 par kilo, correspondant à 2 milligr. 5 de dinitrophénol. La marge de sécurité de celui-ci est parfaitement connue, comme le montre ce tableau (Professeur Pouchet, Académie de Médecine) :

2	milligr.	5	par kilo	=	dose thérapeutique;
6	—	—	—	=	—
9	—	—	—	=	—
30	—	—	—	=	—
50	—	—	—	=	—
					hyperthermisante;
					toxique;
					mortelle.

La dose thérapeutique est donc douze fois inférieure à la dose toxique et vingt fois plus faible que la dose mortelle. Ainsi, la marge de sécurité assurée par la dinitrophényl-lysidine dépasse largement celle de la thyroxine, dont les doses vraiment actives sont si voisines des doses toxiques.

La dinitrophényl-lysidine, produit de prescription strictement médicale délivré en comprimés dosés à 36 milligr. de nitrophénazine, met à l'abri de toute erreur de posologie. M. Jacques Delagrange nous a récemment justifié que 80 millions de comprimés sont sortis de ses laboratoires en quatre années, sans qu'un seul accident n'ait jamais été publié.

ÉTUDE PHARMACODYNAMIQUE

Nous ne pouvons commencer ce chapitre sans rappeler les beaux travaux d'*André Mayer* et de ses collaborateurs, et ceux du Professeur *Léon Binet* qui, en pareille matière, font autorité.

Très schématiquement, l'étude pharmacodynamique du dinitrophénol 1-2-4 comprend les chapitres suivants :

- I. — **Recherches sur le degré de toxicité.**
- II. — **Étude de la marche de sécurité expérimentale.**
- III. — **Mécanisme d'action hypermétabolisante.**

*
**

I. — RECHERCHES SUR LE DEGRÉ DE TOXICITÉ

André Mayer et ses collaborateurs ont choisi le chien comme animal d'expérience et ont obtenu l'intoxication avec une dose minima de 0 gr. 05 par kilo.

Cette intoxication se traduit par l'hyperthermie et la polypnée.

Si la dose injectée ne dépasse pas beaucoup la dose mortelle, l'accélération du rythme respiratoire persiste pendant une heure et plus, de plus en plus rapide et saccadée; le nombre des respirations peut atteindre ainsi 300 à la minute.

Cette polypnée, due à l'élévation thermique, est l'équivalent de la sudation chez l'homme. L'animal intoxiqué présente en effet une élévation progressive de la température. En une heure, elle s'élève de 39° à 42°, 43° et même 45° au moment de la mort (Fig. 1 et 2). Immédiatement après la mort, la rigidité cadavérique est complète.

Aux doses inférieures à la dose mortelle, on constate un amaigrissement marqué de l'animal.

Quoiqu'il en soit, il résulte des expériences d'*André Mayer* et de ses collaborateurs qu'une dose journalière de 0 gr. 05

par kilo au moins est nécessaire pour entraîner des troubles toxiques chez l'animal. Cette dose représente vingt fois la dose thérapeutique.

La dose toxique est encore plus élevée chez certains animaux d'expérience, comme le cobaye, ainsi que nous le verrons plus loin.

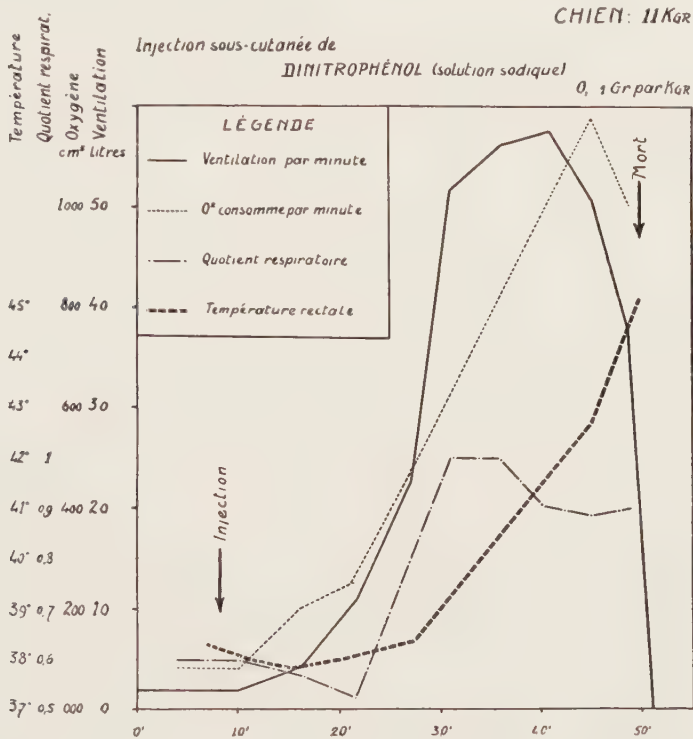


Fig. 1. — D'après Magne, A. Mayer et Plantefol in « Annales de Physiologie », Tome VIII, N° 1 (1932). P. 15.

Cependant qu'en France se poursuivaient les recherches d'André Mayer, en Amérique le dinitrophénol était également l'objet de certains travaux expérimentaux.

Cutting, Mehrtens et Tainter ont administré le produit chez le chien, pendant un temps prolongé (2 à 3 mois) et à des doses voisines de la dose mortelle : ils n'ont pas ainsi provoqué de lésions manifestes des organes importants, tels le

rein et le foie, ainsi que le leur ont montré l'examen chimique des urines, l'index icterique, l'épreuve de Van den Berg et les examens macroscopiques et histologiques des pièces d'autopsie.

Ces auteurs ont constaté que la toxicité du dinitrophénol était notablement augmentée en cas de diabète expérimental par dépancréatisation.

Plus récemment, enfin, la question de la toxicité du dinitrophénol a été reprise expérimentalement par *Jonnard*.

Cet expérimentateur choisit pour sujet le cobaye et lui

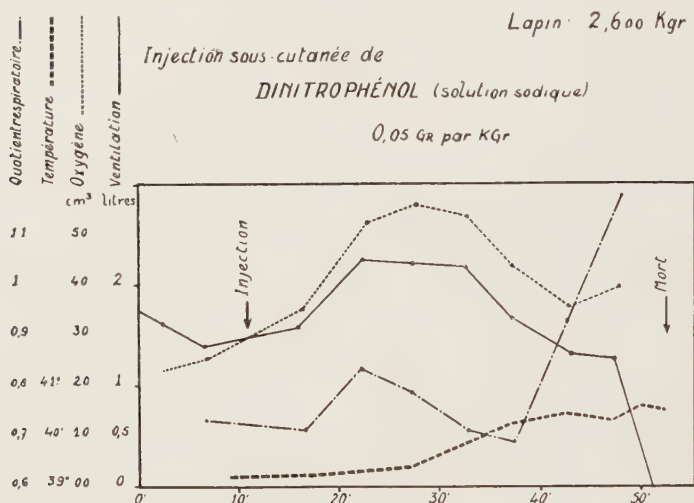


Fig. 2. — D'après Magne, A. Mayer et Plantezol in « *Annales de Physiologie* », Tome VIII, N° 1 (1932). P. 21.

administra le produit à la dose considérable de 10 centigrammes par kilo, soit une dose dix fois supérieure à celle employée par *André Mayer* sur le chien, et quarante fois la dose thérapeutique humaine. Malgré l'énormité de la dose, les animaux résistent à ce traitement. L'auteur les ayant sacrifiés au bout de 12 à 15 jours, constate à l'autopsie des lésions discrètes du foie, une dégénérescence des tubes contournés du rein et une réaction scléreuse de la rate. Etant donné les doses massives employées par *Jonnard*, il ne semble pas que des conclusions pratiques puissent être tirées de cette dernière expérience.

II. ÉTUDE DE LA MARCHE DE SÉCURITÉ EXPÉRIMENTALE

Des travaux précédents, il résulte que le dinitrophénol est toxique, *mais seulement à des doses assez élevées*. Des recherches pharmacologiques ont permis de déterminer la marge de sécurité de cette médication.

Chez le chien, animal parfait d'expérience pour le dinitrophénol, une dose variant de 0 gr. 05 à 0 gr. 10 par kilo peut déterminer une intoxication mortelle. De plus faibles doses répétées (de 0 gr. 0075 à 0 gr. 05 par kilo) peuvent produire, à la longue, une intoxication subaiguë ou chronique avec amaigrissement, hyperthermie, et quelquefois atteinte légère du foie et des reins. Par contre, la dose quotidienne de 0 gr. 005 par kilo d'animal pendant deux à trois mois détermine un amaigrissement et une augmentation de métabolisme basal *sans la moindre lésion viscérale* (André Mayer).

La dose active, thérapeutique, est donc environ vingt fois moindre que la dose toxique minima : ceci représente une large marge de sécurité, plus large que celle de bien des médicaments d'usage courant, thyroxine en particulier.

Les expériences de *Jonnard* confirment l'étendue de la marge de sécurité : il a fallu chez le cobaye atteindre des doses dix fois plus élevées que la dose toxique chez le chien, et quarante fois supérieures à la dose thérapeutique usuelle chez l'homme, que nous étudierons plus loin, pour obtenir des lésions hépatiques et rénales.

III. — MÉCANISME D'ACTION HYPERMÉTABOLISANTE

Comment agit l'alpha-dinitrophénol 1-2-4 ?

Par une augmentation considérable des combustions :

Chez un chien de 11 kilos, après injection de 0 gr. 01 de dinitrophénol par kilo, la ventilation s'exagère considérablement, la quantité d'oxygène consommée et le CO² exhalé augmentent intensément. La ventilation normale de 2 litres par minute s'accroît jusqu'à 55 litres; la quantité d'oxygène utilisée, normalement de 100 cm³ par minute, atteint 1.200 cm³. L'animal libère 30 calories par heure et par kilo au lieu de 2 calories 5 avant l'expérience.

Il y a donc très nettement *augmentation des combustions*

de l'organisme. Par quel mécanisme cette augmentation se produit-elle?

a) *Elle n'est pas due à une action nerveuse gênant l'émission calorifique.*

L'animal dinitré ne présente aucune altération de la circulation sanguine, aucun signe de vaso-constriction. La tension artérielle ne s'élève pas et le pouls garde la même amplitude.

Cette exagération des combustions persiste, même en modifiant les conditions de l'expérience. C'est ainsi qu'on la retrouve :

1° Chez l'animal chloralosé;

2° Chez un animal auquel on a sectionné la moëlle épinière;

3° De plus, cette augmentation se retrouve même chez les poïkilothermes, dépourvus de système nerveux thermo-régulateur.

b) *Elle n'est pas due à l'augmentation du travail musculaire.*

Un animal curarisé, donc incapable d'exciter lui-même les muscles volontaires, présente, à la suite d'une injection de 0 gr. 10 par kilo de dinitrophénol, une élévation progressive de température suivie de mort. Les animaux en hyperthermie dinitrée sont toujours en résolution musculaire, n'ont jamais de convulsions ni de tétanisation.

c) *Elle n'est pas due à une altération des viscères.*

Expérimentalement l'ablation du foie ou des reins n'empêche pas l'hyperthermie de se produire, *ce qui montre bien que le dinitrophénol n'a pas son point d'attaque sur ces viscères.*

Il en est de même de la dépancréatation, qui ne fait que rendre l'animal plus sensible (Tainter).

d) *Elle semble due à une action immédiate sur les tissus.*

A l'appui de cette opinion, on peut rapporter l'expérience suivante : Si l'on établit une circulation artificielle, dans l'arrière-train d'un chien qui vient d'être sacrifié, en envoyant dans une patte du sang dilué par le liquide de Locke et dans l'autre patte du même liquide additionné de dinitrophénol, la consommation d'oxygène est plus grande dans cette dernière patte, et la teneur en glycogène diminue nettement par rapport à celle de l'autre patte.

De même, chez le chien ayant succombé à l'administration d'une dose mortelle de dinitrophénol, on trouve une disparition des réserves de glycogène du foie et des muscles.

André Mayer et ses élèves, grâce à des expériences de topographie thermique, ont montré que l'hyperthermie débutait dans le muscle et y avait toujours son maximum : le dinitrophénol semble produire une hyperproduction calorique sur le muscle *au repos*.

Cahn et *Houget*, étudiant le tissu musculaire au cours de l'hyperthermie dinitrophénolique, ont également constaté une diminution de 50 à 75 pour cent du glycogène musculaire, et ils en conclurent que cette diminution « montre à l'évidence que les oxydations supplémentaires dues au dinitrophénol sont liées essentiellement à un excès des combustions des glucides ».

Nous verrons plus loin que cette attaque des glucides ne se fait pas aux doses thérapeutiques. Elle est en effet liée à l'hyperthermie.

D'autre part, l'abaissement initial du quotient respiratoire démontre que, plus précocement encore que les glucides, *les graisses sont brûlées* de façon intense.

De cette action du dinitrophénol résulte *une augmentation du métabolisme de base*, par action directe sur les oxydations cellulaires. Nous verrons, par la suite, que ce phénomène peut être constaté chez l'homme, aux doses thérapeutiques et sans s'accompagner du moindre trouble.

Les recherches du Professeur *Léon Binet* ont révélé qu'au cours de l'hyperthermie dinitrée, il y a une forte élévation du taux des globules rouges dans le sang artériel. Cette élévation est constante et peut atteindre un million et demi d'hématies par millimètre cube. Elle est confirmée par un dosage de l'hémoglobine qui s'élève de 14 gr. à 16 gr. pour 100 cm³ de sang. Le taux sanguin de la sérine tend à s'élever, en même temps que la température, tandis que diminue le taux de la globulinémie.

Le Professeur *Léon Binet* et *G. Morin* ont étudié chez les poissons l'action sensibilisatrice du dinitrophénol à l'égard de diverses substances. A la dilution de 1 pour 10.000, et même 1 pour 100.000, le dinitrophénol rend nettement plus sensible à l'égard de médicaments comme la strychnine, le tri-bromoéthanol et la paralaldéhyde.

Tels sont les travaux très remarquables des physiologistes et, en particulier, du Professeur *André Mayer* et de son école, et du Professeur *Léon Binet*. Ces travaux ont eu le mérite immense d'attirer l'attention sur les oxydations cellulaires et leur accélération par le dinitrophénol.

Malheureusement, toutes ces recherches de laboratoire, et plus particulièrement celles qui ont été poursuivies par la suite en Belgique par le Professeur Heymans et ses élèves, ont eu pour résultat de fixer, dans les esprits des cliniciens instruits, une série de données expérimentales obtenues *avec des doses de dinitrophénol n'ayant aucun rapport avec les doses thérapeutiques*. C'est un peu comme si on ne retenait, des effets de l'insuline, que le coma hypoglycémique.

Si bien que, pour fixer les bases physiologiques de la thérapeutique dinitrée, il faut tenir compte essentiellement des expérimentations poursuivies à doses thérapeutiques. Nous leur réserverons donc une place capitale dans un des chapitres suivants.

COMPARAISON ENTRE LE DINITROPHÉNOL ET LES AUTRES DINITRO-DÉRIVÉS HYPERMÉTABOLISANTS

I. — ÉTUDE CLINIQUE

Par rapport aux cinq autres dinitrophénols isomères, le dinitrophénol 1-2-4 est assurément le dérivé qui l'emporte par son activité (Professeur *André Mayer*). Mais les expérimentateurs ont pu se poser la question de savoir si ce dinitrophénol était bien le meilleur dinitrophénol hypermétabolisant.

Si la question peut être posée sur le terrain expérimental, par contre, *au point de vue clinique*, elle ne devrait pas se discuter.

C'est en effet le dinitrophénol qui est — et de beaucoup — le nitro-dérivé le plus employé dans le monde entier. C'est le seul pour lequel on possède des études scientifiques et cliniques extrêmement poussées, comme le montrent les tableaux annexés à ce mémoire.

Une seule question reste donc à résoudre : *sous quelle forme faut-il l'employer?*

Sous forme de dinitrophénol pur? Ce produit est très irritant pour le tube digestif.

Sous forme de dinitrophénate de soude? C'est le dinitrophénol sodique des auteurs américains. Si l'on en juge par les impuretés dont il est constamment souillé et que révèle l'étude spectrographique, il semble qu'il soit difficile à purifier.

Sous forme de dinitrophényl-lysidine? C'est le médicament de beaucoup le plus utilisé en France. Et c'est incontestablement celui qui donne les résultats thérapeutiques les plus sûrs. Le Professeur *Pouchet*, à l'Académie de Médecine, en a

expliqué les avantages. « Au point de vue de son utilisation, les doses doivent être légèrement supérieures à celles du dinitrophénol. Par kilogramme de poids vif, une dose de 3 milligramme 6 de dinitrophényl-lysidine équivaut à la dose de 2 milligr. 5 de dinitrophénol. Enfin, sa facile solubilité dans l'eau permet de l'employer en injections, ce qui ne paraît pas d'un avantage évident, sauf en ce qui concerne la surveillance médicale et la nécessité de respecter une intolérance gastrique ou intestinale, ou bien encore un syndrome psychiatrique. »

Ainsi, seuls le dinitrophénol et la dinitrophényl-lysidine ont bénéficié d'une vaste et sérieuse étude clinique.

On a cru en Angleterre (1933) pouvoir leur substituer le *dinitrocrésol*. Malheureusement, l'augmentation de l'activité va de pair avec une augmentation de la toxicité : à la dose où la nitrophénine est active et inoffensive, le dinitrocrésol détermine des sueurs très abondantes, léthargie pendant le jour, insomnies la nuit, migraines, perte de l'appétit, pigmentation des conjonctives. A doses plus faibles, le dinitrocrésol est à peu près inactif.

Dans le travail publié par *Ibrahim* et ses collaborateurs (décembre 1934), les auteurs indiquent que les malades éprouvent une sensation de fatigue, de faiblesse, et une tendance à la léthargie qui se marque sur le visage au point que ces auteurs décrivent un « faciès dinitrocrésolique ». Ils rapportent également un cas de collapsus grave au cours d'un essai clinique.

Une comparaison entre les effets cliniques du dinitrophénol et ceux du dinitrocrésol a été faite par *J.-M. Looney* et *R.-G. Hoskins*. Ce qui a frappé le plus les auteurs américains, c'est la tendance à la coloration ictérique de la peau et des conjonctives provoquée par le dinitrocrésol. D'autre part, écrivent *J.-M. Looney* et *R.-G. Hoskins*, le dinitrocrésol détermine une chute de poids moindre que le dinitrophénol pour une élévation identique du métabolisme.

Enfin, le dinitrocrésol abaisse la réserve alcaline, ce que ne fait pas le dinitrophénol. La diminution est en moyenne de 5,15 pour une réserve alcaline moyenne de 58 volumes.

Dans ces temps derniers, MM. *Gilbert-Dreyfus* et *Onfray* ont relaté une intéressante observation d'intoxication thérapeutique par le dinitrocrésol. Il s'agissait d'une obèse de 44 ans, soumise pendant 18 mois à une cure intensive de dinitrocrésol, qui occasionna de l'hyperthermie, des sueurs profuses, du melsena, une perte de poids de 20 kilogr. et enfin une cata-

racte bilatérale. *Gilbert-Dreyfus* et *Onfray* montrent que, dans un cas de ce genre, il s'est agit d'une véritable intoxication par le dinitrocrésol, car, plusieurs mois plus tard, on décelait encore des stigmates d'insuffisance hépatique, notamment un abaissement considérable du rapport azotémique et une perturbation importante de l'équilibre albuminémique (hyposérinémie et inversion du rapport sérine-globuline).

Enfin, un cas de mort a été observé à Londres chez une danseuse qui avait pris, pendant trois jours, 85 centigrammes de dinitrocrésol. L'autopsie a révélé un œdème aigu du poumon et une congestion intense du cerveau.

Si *C. Heymans* et *H. Casier* ont étudié expérimentalement le *dinitrothymol*, le *dinitrocyclohexylphénol*, le *dinitrocyclopentylphénol*, par contre, aucun de ces dérivés n'a fait l'objet d'une étude clinique sérieuse. Aucun de ces corps n'a pu être substitué au dinitrophénol (*Rivierez*).

« Les données publiées sur les effets du pentyl-dérivé chez l'homme, écrit *E. Rivierez*, sont actuellement squelettiques. Seul *F.-E.-C. Devegney* a publié, en tout et pour tout, trois résultats de mesures du métabolisme basal, après ingestion de pentyl-dérivé. Ces mesures ont été faites à la demande de *C. Heymans*.

« Dans deux cas, l'élévation métabolique (+ 25 %) n'a pu être obtenue qu'avec des doses égales à celles couramment employées pour le dinitrophénol (2 milligrammes 5 par kilo). On sait, depuis les travaux de *Tainter*, que cette dose de dinitrophénol provoque régulièrement une élévation du métabolisme basal de + 30 %.

« Par contre, dans le troisième cas, malgré une dose de pentyl-dérivé de 2 milligrammes 27 par kilo, le métabolisme basal est passé seulement de — 3,5 % à + 8 %, ce qui reste presque dans les limites d'erreur des techniques, augmentation ne dépassant pas 11,5 %.

« Ainsi, d'innombrables expériences publiées depuis les travaux d'*A. Mayer* et de *Tainter*, ont démontré qu'une dose quotidienne de 3 milligrammes par kilo de dinitrophénol élève le métabolisme de + 30 %, tandis que la dose toxique, par la même voie, est de 30 à 50 milligrammes, soit dix à quinze fois supérieure. Au contraire, avec le pentyl-dérivé, la dose qui élève le métabolisme par voie digestive est la même qu'avec le dinitrophénol, mais la dose toxique par la même voie n'est que quatre fois supérieure.

« Enfin, chez les patients soumis au pentyl-dérivé, la diazo-

réaction est positive dans l'urine, alors qu'elle est négative après ingestion du dinitrophénol. Or, cette diazo-réaction traduit l'élimination de dérivés aminonitrés nocifs pour le rein.

« Au total donc, le pentyl-dérivé possède une marge de sécurité très inférieure au dinitrophénol. Comme, d'autre part, son action par voie digestive est infiniment moins marquée que celle du dinitrophénol, il nous semblerait particulièrement mal choisi pour être utilisé en thérapeutique. »

II. — ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

Sur le terrain expérimental, les auteurs qui ont exploré, par rapport au dinitrophénol, les autres nitro-dérivés hypermétabolisants, ont pris une position fausse. Ils ont étudié presque uniquement le rapport entre la toxicité générale et l'élévation thermique maxima. Ils n'ont pas remarqué que, *précisément, en thérapeutique, jamais on n'observe d'élévation thermique chez les malades traités*. Ce n'est donc pas ce rapport qui est intéressant, mais *la relation qui existe entre la toxicité et la dose hypermétabolisante minima*.

Depuis deux ans, M. Jacques Delagrange a exploré, à ce point de vue, une nouvelle série très intéressante de nitro-dérivés, sur laquelle des publications ultérieures apporteront des précisions expérimentales et cliniques.

*
**

Les auteurs anglais *Dodds et Pope*, puis *Dodds et Robertson*, ont cherché à augmenter l'activité métabolique du dinitrophénol en créant sur l'un des carbones de celui-ci une chaîne latérale. Le premier terme de cette série, créé par *Dodds*, et qui devait par la suite être largement exploré par *C. Heymans* et *H. Casier*, est représenté par le *4-6 dinitro-0-crésol*.

Ce nouveau dérivé possède une activité métabolique à peine plus grande que le dinitrophénol; c'est ainsi qu'un chien injecté par voie intraveineuse à la dose de 10 milligrammes par kilo voit sa température augmenter de 3° en 1 heure 1/2.

Contrairement cependant à ce qu'avaient avancé les auteurs anglais, l'augmentation d'activité va de pair avec une augmentation de la toxicité. C'est ainsi que chez le pigeon l'injection quotidienne de 3 milligrammes par kilo de dinitrocrésol pro-

voque rapidement de la polypnée, alors qu'une dose identique de dinitrophénol n'entraîne aucun effet secondaire.

Même des doses trois fois plus faibles (1 milligramme par kilo) qui n'entraînent chez le pigeon qu'un amaigrissement très transitoire, provoquent des tremblements.

*
**

S'engageant dans la voie indiquée par *Dodds*, les très distingués physiologistes belges *C. Heymans* et *H. Casier* ont d'abord étudié le *dinitrothymol 1-2-4* qui présente deux chaînes latérales alourdissant sensiblement son poids moléculaire.

Ce dérivé dinitré possède également une bonne action métabolique, puisque des doses de 10 à 12 milligrammes par kilo, administrées au pigeon par voie intraveineuse, provoquent une telle stimulation du métabolisme que l'animal meurt en moins d'une heure après avoir atteint une température extrême.

Cette élévation du métabolisme ne se produit pas également pour tous les tissus : les expériences publiées par *Handowski* et ses collaborateurs montrent que c'est surtout le système nerveux qui est brûlé au cours de cette flambée tissulaire.

D'autre part, *C. Heymans* et *H. Casier* écrivent « le dinitrothymol paraît légèrement irritant pour la muqueuse stomacale ».

Des déboires plus importants attendaient les expérimentateurs lorsqu'ils ont voulu provoquer l'amaigrissement de l'animal par l'absorption quotidienne de dinitrothymol. Chez le pigeon, des doses de 1, 2 à 4 milligrammes par kilo ne déterminent qu'un amaigrissement irrégulier ou même pas d'amaigrissement du tout. Des doses plus élevées entraînent une telle diminution de l'appétit qu'on ne peut plus savoir à quel facteur attribuer la baisse du poids de l'animal.

*
**

Le 2-4 *dinitrocyclohexylphénol* provoque une hyperthermie intense et mortelle à la dose de 6 à 7 milligrammes par kilo chez le pigeon. Mais son pouvoir stimulant du métabolisme, si intense qu'il soit, est contrebalancé par des propriétés toxiques que signalent *Heymans* et *Casier*. En effet, chez le chien, des doses de 6 à 7 milligrammes par kilo, sont non seulement

hyperthermisantes, mais aussi émétiques. Des doses plus élevées (8 milligrammes par kilo) provoquent la mort, non seulement du fait de l'hyperthermie, mais rapidement, en une demi-heure, par arythmie cardiaque et phénomènes convulsifs.

Il s'agit donc d'un « produit à toxicité générale assez marquée » (*C. Heymans*).

Enfin le 2-4 dinitrocyclopentylphénol a semblé un moment fournir des résultats plus intéressants. Les auteurs belges ont même pensé qu'il s'agissait d'une substance à la fois très active et très peu toxique. Il n'en est malheureusement rien, comme l'ont démontré de longues et patientes recherches chez l'homme et chez l'animal, que nous allons succinctement rapporter.

1) *Recherches sur l'animal.* — La dose à la fois hyperthermisante et toxique est, chez le pigeon, en injection intraveineuse, de 5 milligrammes par kilo. La mort est précédée de polypnée et de vomissements. Mais « la dose minimale hyperthermisante se rapproche de la dose mortelle (3 à 4 milligrammes par kilo) » (*C. Heymans* et *H. Casier*). Ainsi, suivant les auteurs belges, l'écart est très minime entre la dose active et la dose toxique.

De même, chez le chien, l'écart entre dose active et dose toxique est extrêmement faible.

Avec des doses infra-mortelles, l'animal peut survivre après avoir présenté de l'hyperthermie, tout comme avec le dinitrophénol. Il ne semble pas présenter d'accidents nerveux, circulatoires ou respiratoires : on sait qu'il en est de même pour le dinitrophénol (*André Mayer, Léon Binet*).

On ne peut mieux comparer le dinitrophénol et ce dérivé que *Heymans* appelle, par abréviation, « pentyl », qu'en fournissant les chiffres mêmes du dernier mémoire de *C. Heymans* et *H. Casier*.

	Poids-moléculaire	Dose mortelle (injection intraveineuse) milligr. au kilo	Dose minima hyperthermisante milligr. au kilo
2-4 dinitrophénol.....	184	16,4	8,2
2-4 dinitrocyclopentylphénol....	252	5	3,5

A l'examen de ce tableau, il saute aux yeux combien la marge de sécurité est plus grande pour le dinitrophénol que pour le pentyl-dérivé. Et encore, les recherches d'André Mayer et de son école, de Tainter et de toute une série de physiologistes ont-elles montré que la dose minimale hyperthermisanse du dinitrophénol est bien inférieure à celle indiquée par les auteurs belges.

« Les déboires infligés par le pentyl-dérivé, écrit Etienne Rivierez, sont encore plus flagrants dans les expériences d'intoxication chroniques réalisées par C. Heymans et H. Casier chez le pigeon et chez le chien.

« A la dose de 1 milligramme de pentyl-dérivé par kilo et par jour, les animaux ne maigrissent pas

« A la dose de 3 milligrammes, aucun amaigrissement, alors qu'avec le dinitrophénol cette dose produit, d'après les auteurs belges, un amaigrissement progressif.

« A la dose de 4 milligrammes, non seulement l'animal ne maigrit pas, mais il présente de la polypnée.

« Il faut arriver à la dose de 25 milligrammes au kilo « donc dose supérieure à la dose mortelle unique » (C. Heymans et H. Casier) pour obtenir l'amaigrissement des pigeons.

« De plus, il se produit rapidement de l'accoutumance, si bien qu'un chien auquel on administre la dose de 10 milligrammes de pentyl-dérivé par kilo et par jour, cesse de maigrir vers le douzième jour, et même reprend rapidement du poids.

« Ainsi, d'une part, marge de sécurité plus faible qu'avec le dinitrophénol, d'autre part, action infiniment moindre sur le

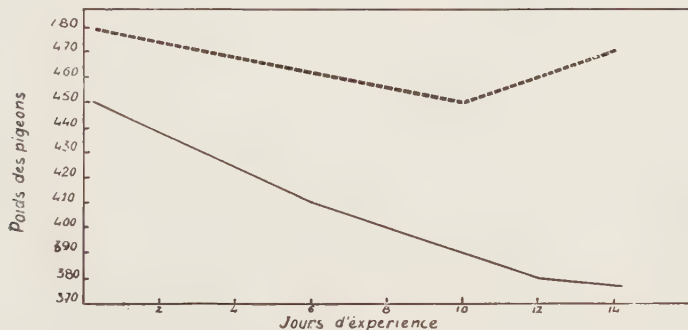


Fig. 3. — Courbes de poids chez le pigeon, après injection intra-péritonéale journalière, de 3 milligrammes de dinitrophénol (sel sodique) par kilo. D'après C. Heymans et H. Casier (fig. 1).

poids (qui ressort de l'examen des deux courbes 1 et 9 du mémoire des auteurs belges) : tels sont les faits que démontrent une comparaison objective du dinitrophénol et du pentyl-dérivé (fig. 3 et 4). »

H. Casier a poursuivi des expériences concernant l'action du dinitrocyclopentylphénol sur le métabolisme glucidique.

Le pentyl-dérivé produit une hyperthermie en attaquant essentiellement le glycogène et les réserves glucidiques du foie et des muscles. Le pigeon soumis au jeûne devient de

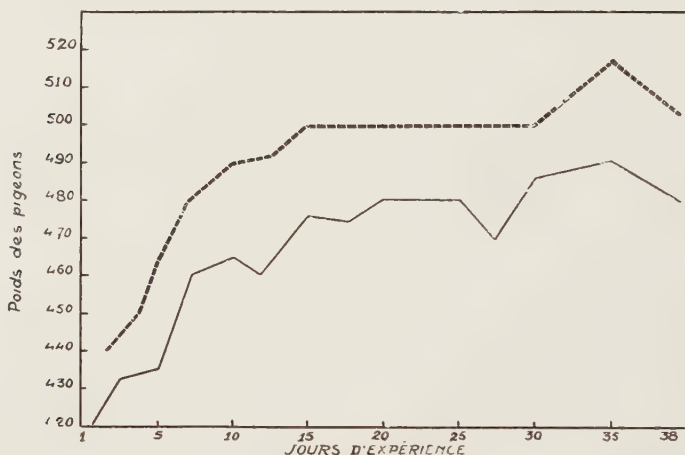


Fig. 4. — Courbes de poids chez le pigeon après injection intra-péritonéale journalière de 3 milligrammes de dinitrocyclopentyl-phénol par kilo. D'après C. Heymans et H. Casier (fig. 9).

jour en jour moins sensible à l'action hyperthermisante de ce poison, parce que la teneur du foie et des muscles en glycogène diminue de jour en jour.

Il y a là une différence fondamentale entre le dinitro-cyclopentylphénol et le dinitrophénol. Les expériences de Barrett, L. Taussig ont révélé que l'administration prolongée de dinitrophénol, à doses même considérables, laisse intactes les réserves de glycogène du foie et du muscle, même quand on examine ceux-ci dans les quatre heures qui suivent la dernière administration du médicament. Ce n'est que dans l'empoisonnement aigu par le dinitrophénol qu'on constate une réduction marquée des réserves glycogéniques du foie et du muscle, et même, dans ces intoxications aiguës, le glycogène du cœur reste intact (L. Taussig).

EFFETS PHYSIOLOGIQUES DE LA MÉDICATION DINITRÉE CHEZ L'HOMME

Avec ce chapitre, nous entrons dans le domaine d'une physiologie véritablement utile pour le clinicien. Comme animal d'étude : l'homme. Comme doses : les doses thérapeutiques.

Dans ces conditions, nous allons étudier d'abord l'effet hypermétabolisant de la médication dinitrée, puis son action viscérale, son action sur le bilan de la nutrition, enfin le contrôle du cycle du dinitrophénol dans l'organisme.

I. — ACTION DE LA MÉDICATION DINITRÉE SUR LE MÉTABOLISME BASAL

Après les recherches expérimentales de *Magne*, *Mayer* et *Plantefol*, chez l'animal, les expériences de *Cutting* et *Tainter* ont confirmé, chez l'homme, que le dinitrophénol est un produit augmentant très fortement le métabolisme, en exagérant les processus d'oxydation de l'organisme par action directe sur le métabolisme cellulaire. Ces auteurs ont constaté une hausse d'à peu près 20 % après une heure, pouvant atteindre 70 % en dix heures et une tendance à revenir à la normale vers la vingt-quatrième heure si l'administration du médicament n'est pas continuée.

Les travaux de *Mc. Bride* et *Taussig* ont montré que, lorsque l'ingestion de dinitrophénol se répète pendant plusieurs jours de suite, l'augmentation maximum est atteinte dès le premier jour et qu'elle reste à ce niveau (+ 30 à + 70 %) aussi longtemps que le médicament est administré.

Charles Weisberg, de Genève, a vérifié cet effet sur le métabolisme de base, et a examiné les changements survenus dans les premières heures après l'ingestion de dinitrophénol, chez six de ses malades.

TABLEAU I.

Nom	Poids	Dose de Dinitra	Métabolisme basal en %			
			A jeun	1 h. ap.	2 h. ap.	3 h. ap.
	kilo	gr.				
Bar	47,1	0,20	+ 1	+ 15,9		
Roc.....	76,3	0,20	+ 0,9	+ 13,8	+ 19	+ 15
Bad.....	42,8	0,20	+ 3	+ 22	+ 27	
Kel	92,0	0,20	+ 9	+ 41		
Cle	70,1	0,30	— 3,7	+ 15,7		
Pass.....	90,0	0,30	+ 23,5	+ 49,2		

On constate donc :

1° Que l'augmentation du métabolisme basal est très rapide : une heure après l'ingestion, elle atteint déjà 15 à 40 % du taux initial;

2° Que cette augmentation a déjà atteint, après deux heures, son maximum et que ce niveau ne sera pas dépassé plus tard.

Une des plus importantes séries de mesures du métabolisme basal sur des malades traités au dinitrophénol, a été effectuée par *Tainter, Stockton* et *Cutting* d'une part, et par *Simkins* d'autre part (Tableau II). Le tableau II reproduit les chiffres

TABLEAU II. — EFFET DU DINITROPHÉNOL SUR LE MÉTABOLISME BASAL.

	Dose moyenne de Dinitrophénate de soude	Nombre de déterminations	Taux métabolique moyen pour cent	Écarts extrêmes
Tainter, Stockton et Cutting.....	Contrôle	37	+ 0,2	— 27 à + 19
	0,1	1	+ 13	
	0,2	10	+ 20	— 6 à + 88
	0,3	16	+ 31	+ 7 à + 66
	0,4	16	+ 50	+ 22 à + 83
	0,5	8	+ 56	+ 7 à + 107
Simkins	Contrôle	32	+ 7,3	— 16 à + 43
	0,1	3	+ 12	+ 5 à + 25
	0,2	2	+ 14	— 1 à + 26
	0,3	7	+ 30	+ 3 à + 65
	0,4	8	+ 37	+ 3 à + 69
	0,55	2	+ 52	+ 47 à + 60
	Autres contrôles (1)	12	+ 1,3	— 27 à + 30

(1) Malades n'ayant pas absorbé de Dinitrophénol.

obtenus au cours de 146 mesures de métabolisme basal. Comme on peut le voir, d'une façon générale, l'augmentation du taux du métabolisme est à peu près proportionnelle aux doses de médicament. En moyenne, il y a une augmentation de 11 % du métabolisme pour chaque décigramme de médicament pris quotidiennement. Cependant, il y a des variations de susceptibilité individuelle, ce qui, pour le médecin, permet d'adapter le traitement à chaque malade.

Les chiffres rassemblés dans le tableau sont un peu faussés du fait que les malades qui ont pris les plus fortes doses de médicament sont précisément ceux qui montraient un peu de résistance à son action. C'est pourquoi l'élévation métabolique n'est pas strictement proportionnelle aux doses du médicament.

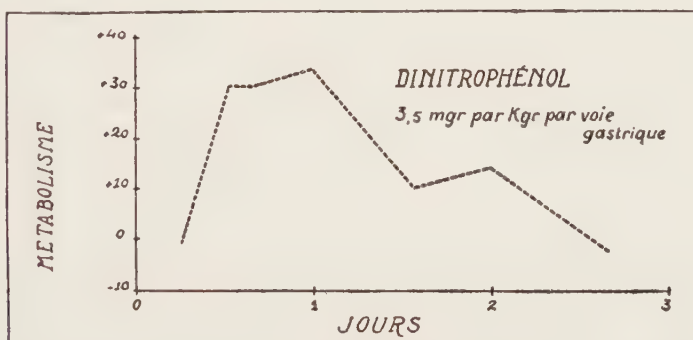


Fig. 5. — Effet d'une simple dose de dinitrophénol sur le métabolisme basal de l'homme. D'après Cutting, Mehrtens et Tainter, in « J. A. M. A. » (15 juillet 1933). P. 194.

Cette augmentation n'est pas due à un dérèglement sympathique. Le traitement dinitré respecte le système nerveux végétatif, à l'inverse de la thyroxine, qui, à dose amaigrissante, détermine rapidement des tremblements, de l'insomnie et une instabilité psychique de type basedowien.

Tous les auteurs sont donc d'accord pour reconnaître que le dinitrophénol augmente le métabolisme basal d'environ 10 % par chaque décigramme de médicament absorbé. « Contrairement à la thyroxine, écrit Thompson, le dinitrophénol paraît avoir à peu près le même effet sur le métabolisme, quel que soit le taux du métabolisme avant le traitement. »

Dans les affections thyroïdiennes, ou les traitements thyroïdiens, il y a un rapport inverse entre le taux du *métabolisme basal* et celui de la *cholestérolémie*, celle-ci étant d'autant plus basse que le métabolisme est plus élevé. On n'observe pas pareil phénomène au cours du traitement dinitré. Ce fait indique que les changements provoqués dans le cholestérol sanguin au cours du traitement thyroïdien sont directement en rapport avec la médication thyroïdienne et n'ont rien à

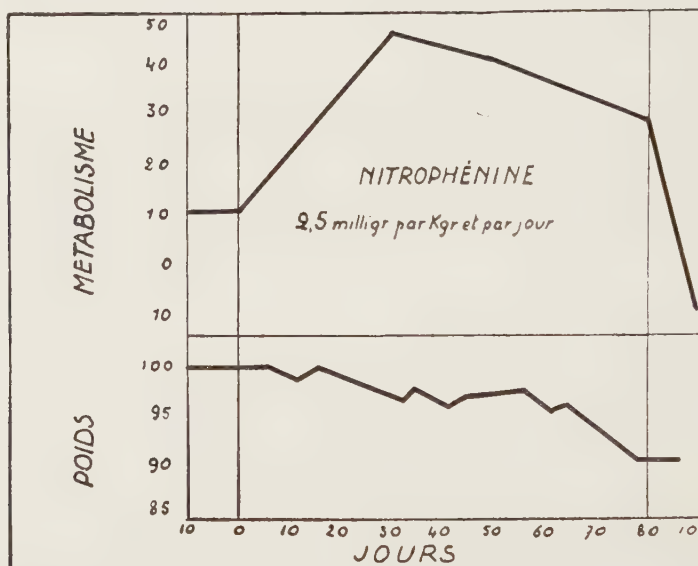


Fig. 6. — Effets chez l'homme de doses journalières répétées de dinitrophénol sur le M. B. et sur le poids; retour à la normale du M. B. après arrêt de la médication. D'après Cutting, Mehrrens et Tainter, in « J. A. M. A. » (15 juillet 1933). P. 194.

A : période d'observation sans traitement,

B : arrêt de la médication.

faire avec l'élévation du métabolisme qui est chargée de réduire l'obésité. Le dinitrophénol n'a à peu près aucune action sur le cholestérol sanguin (Grant et Schube).

Une exploration attentive des échanges nutritifs au cours du traitement dinitré, poursuivie chez cinq femmes obèses, a montré les faits suivants :

1° L'administration de dinitrophénol, à la dose de 3 milli-

grammes 5 par kilo, augmente la production totale de chaleur d'environ 40 %, à partir du 3^e ou 4^e jour.

2° Cette augmentation du métabolisme est due essentiellement à l'accroissement de la combustion de la graisse et un peu des hydrates de carbone.

3° Le dinitrophénol n'attaque pas les albumines tissulaires et ne détermine pas l'amaigrissement aux dépens des muscles, contrairement à la thyroxine.

Influence de l'élévation du métabolisme sur la pression sanguine et le pouls.

D'après *Tainter*, *Stockton* et *Cutting*, le dinitrophénol n'a, par lui-même, aucun effet direct sur la pression sanguine et le pouls; mais il agit sur le système cardio-vasculaire en déterminant une chute de poids.

Les modifications du pouls et de la pression sanguine ont été suivies soigneusement chez 76 malades par *Tainter* et ses collaborateurs. Les chiffres de contrôle, avant toute médication, ont été déterminés sur trois jours différents.

Les malades ont été arbitrairement divisés en un groupe d'hypertendus et un groupe normal. Le groupe des hypertendus avait une pression systolique supérieure à 15 cm. de mercure. Les hypertendus étaient au nombre de 30 et les normaux au nombre de 46. Dans le groupe normal, on a observé une chute de la pression systolique d'environ 9,4 %, c'est-à-dire infime, avec un écart allant d'une augmentation de 15 % à une diminution de 28 %. Dans le groupe des hypertendus, les résultats ont été plus importants, puisque la chute moyenne de la pression artérielle a été de 12,0 %, atteignant chez certains malades un abaissement tensionnel de 38 %. Les malades déjà hypotendus n'ont pas montré d'abaissement de leur pression sanguine, mais plutôt un léger effet de redressement de leur pression artérielle. Quant à la pression diastolique, elle est tombée en moyenne de 11,7 % chez les hypertendus, et, chez certains, de 40,3 %.

Ainsi, la chute de la pression artérielle sous l'influence du dinitrophénol est plus importante pour les obèses hypertendus que pour les obèses normaux. D'une façon générale, la chute de la tension artérielle est parallèle à celle du poids, sans cependant atteindre des dénivellations très importantes.

Nous verrons plus loin que, sur cette question, l'opinion de *Simkins* diffère légèrement de celle du Professeur *Tainter*.

TABLEAU III. — EFFET DU DINITROPHÉNOL ET DE L'EXTRAIT THYROIDIEN SUR LA PERTE DE POIDS.

	Groupe	Nombre de cas	Dose moyenne de Dinitrophénate de soude en mg/kg	Dose moyenne de thyroïde desséchée en grains	Durée moyenne du traitement en jours	Perte de poids moyenne par malades en livres-semaine	Perte de poids totale moyenne par malade en livres
Simkins	1	12	3,9	0	37	0,0	0,0
	2	47	3,2	0	37	2,1	11,1
	3(*)	59	3,4	0	37	1,7	8,9
	4	41	3,4	2	37	2,0	11,0
	5	39	3,9	3 à 4	53	1,7	13,4
	6	7	4,0	3 à 33	89	1,7	22,2
	7	13	100 mg. par jour	3 à 4	22	2,6	8,3
	8	22	0,0	2 1/2 à 6	67	1,5	15,0
Total		181					
Tainter et collaborateurs..	9	170	0,34 gr.	0	88	1,4	17,1

(*) Somme des groupes a 1 et 2.

II. — ACTION VISCÉRALE DU TRAITEMENT DINITRÉ

Le traitement dinitré respecte le foie, le rein, le système cardio-vasculaire et le sang.

Cette innocuité pour les grandes fonctions viscérales est sans doute une des raisons majeures de la diffusion actuelle du dinitrophénol en thérapeutique.

1. Influence du dinitrophénol sur les fonctions du foie.

On comprend que le dinitrophénol ait été soupçonné de toxicité pour le foie. Il est étroitement apparenté, au point de vue chimique, au trinitrophénol (acide picrique) et à d'autres composés qui sont des poisons hépatiques. Les animaux en expérience, auxquels on donne le dinitrophénol à doses thérapeutiques, ne montrent pas d'effets toxiques au

niveau du foie (*Koch, Lee et Tainter*). L'examen *post-mortem* de ces animaux n'a pas montré d'altérations hépatiques à la suite de l'absorption répétée de doses normales et même de doses produisant la fièvre (*Jonnard*). Chez l'homme, les constatations anatomiques sont très rares, mais elles appuient l'opinion que le dinitrophénol n'est pas toxique pour le foie, sauf dans des cas tout à fait exceptionnels (*Warthin*). Deux cas d'empoisonnement avec des doses massives, et qui se sont terminés par la mort, ont montré seulement une congestion modérée, une légère dissociation des travées hépatiques et un peu d'infiltration graisseuse à la périphérie des lobules (*Poole et Haining*).

Mais le dinitrophénol colore parfois légèrement les sclérotiques en jaune. On peut ainsi établir une confusion avec un subictère. Cette coloration jaune varie d'un jour à l'autre et disparaît en général graduellement, même quand on continue le médicament. Elle est beaucoup moins intense que celle que provoque le dinitrocrésol.

Pour éviter toute erreur dans la détermination de l'indice biliaire plasmatique, le plasma sanguin doit être acidifié.

Tainter, Stockton et Cutting ont rapporté une série de cas dans lesquels on avait mesuré l'indice biliaire plasmatique

TABLEAU IV. — EFFETS DU DINITROPHÉNOL SUR LA FONCTION HÉPATIQUE.

Index ictérique					
	Nombre de cas	Nombre de déterminations	Valeur moyenne Unités	Durée du traitement en semaines	Dose moyenne journalière de Dinitro-phénolate de soude par jour en gr.
Tainter, Stockton et Cutting	14	14	7,6 (4,2-10,0)	0 (Contrôle)	0
Tainter, Stockton et Cutting	17	22	8,2 (4,8-18,0)	4-21	0,3
Simkins.....	4	4	12,2 (9,0-18,0)	0 (Contrôle)	0
Simkins.....	14	30	10,4 (2,5-20,0)	15,5 (3,81)	0,3
					34,2 (3,0-245,6)

TABLEAU V. — RÉACTION DE VAN DEN BERGH.

Nombre de cas	Nombre de déterminations	Réaction directe	Réaction indirecte, valeur moyenne en gr.	Durée du traitement en semaines	Dose moyenne de Dinitrophénolate de soude par jour en gr.	Dose totale moyenne de Dinitrophénolate de soude en gr.
Tainter, Stockton et Cutting	45	..	0,29 (1) (0,13-0,79)	19 (2-50)	0,3 (0,1-0,6)	36,0 (2,8-122,5)
Simkins	3	Négative	0,25	0	0	0
Simkins	15	30 Négative (2) retardée faiblement positive	0,25 ($< 0,25-0,40$)	(Contrôle) 14,5	0,3	34,9

Nombre de cas	Nombre de déterminations	Rétention calorique après 30 min. pour cent	Durée du traitement en semaines	Dose moyenne de Dinitrophénolate de soude par jour en gr.	Dose totale moyenne de Dinitrophénolate de soude en gr.
Simkins	15	(0- < 5)	14,5 (2-81)	0,3 (0,1-0,65)	34,9 (3,0-245,6)

Épreuve de la Bromo-sulfatène

- (1) Deux malades ont présenté des valeurs de plus de 0,5 mg, sans qu'il y ait aucune indication de lésion hépatique.
 (2) Un malade, à la fin d'un traitement de quatre semaines, présenta un indice icterique de 20, une réaction de Van den Bergh retardée et faiblement positive, et une réaction indirecte de Van den Bergh de 0,25 mg — 18 semaines et 20 semaines après, toutes ces réactions étaient redevenues normales.

et déterminé le test de Van den Bergh (tableau V). Leurs analyses montrent, sans discussion possible, que le foie ne subit aucun dommage au cours du traitement dinitré.

Dans le travail de *Simkins*, 15 malades ont été soigneusement étudiés quant à leur fonctionnement hépatique (indice biliaire plasmatique, test de Van den Bergh et épreuve du rose bengale). L'étude du tableau IV montre que le foie de ces malades n'a présenté aucun dommage, même après des mois de traitement intensif par le dinitrophénol.

Si le dinitrophénol était toxique pour le foie, on devrait trouver un indice biliaire plasmatique d'autant plus élevé que la quantité de médicament absorbé a été plus forte. Or, on ne constate pas un tel rapport. Un des malades de *Simkins*, qui présentait, à la quatrième semaine, un indice biliaire de 20 et une réaction de Van den Bergh légèrement positive, avait vu disparaître ces phénomènes entre la 18^e et la 20^e semaine de traitement. Un autre malade, qui a dû absorber le médicament sans discontinuer pendant 81 semaines, recevant au total 245 grammes de dinitrophénol, n'a pas montré d'altération hépatique, décelable cliniquement ou par les épreuves d'insuffisance fonctionnelle.

En somme, on peut conclure avec *Simkins* qu'aux doses thérapeutiques le dinitrophénol n'est pas un toxique du foie, sauf toujours cependant avec cette réserve qu'il peut y avoir des cas d'idiosyncrasie individuelle, comme avec tous les médicaments.

2. La nitrophénine et les fonctions rénales.

Les études expérimentales sur l'animal ne montrent pas d'effets toxiques du dinitrophénol sur le rein (*Tainter, Cutting, Wood et Proescher*). L'examen anatomo-pathologique des animaux, même de ceux qui sont morts par suite d'une dose massive de dinitrophénol, ne révèle pas de changement anatomique important, sauf un léger degré de cytolyse. Les documents cliniques sont peu abondants, mais, dans l'ensemble, ne semblent pas montrer que le dinitrophénol soit toxique pour les reins.

Simkins a pratiqué l'exploration de 33 malades en cours de traitement dinitré par l'épreuve de la phénolsulfone phtaléine intraveineuse. Comme le montre le tableau VI, cette étude n'a pas révélé de troubles dans les fonctions rénales. Des examens d'urine répétés ont été faits chez les quinze

malades étudiés dans le tableau II, de même que chez cinq autres. Chez neuf d'entre eux, on n'a pas observé de changement urinaire. *Mais, chez cinq de ces malades, une albumine qui existait auparavant a disparu ou a diminué. Dans deux des cinq cas, les cylindres ont disparu.* Chez 6 malades, un louche d'albumine apparut qui, chez 4, s'est effacé malgré la continuation du traitement.

En résumé, comme l'écrivent *T.-L. Schulte* et *M.-L. Tainter*,

TABLEAU VI. — EFFETS DU DINITROPHÉNOL SUR LES FONCTIONS RÉNALES.

Cas	Durée du traitement en semaines	Dinitrophénolate de soude		Phénolsulfonphthaléine intraveineuse élimination pour cent	
		Dose journalière moyenne mg/kg.	Dose totale moyenne en gr.	1 ^{re} heure	2 ^e heure
1	0	0	0	70	10
	3	2,4	4,2	55	13
2	0	0	0	35	20
	5	2,2	7,0	55	8
3	0	0	0	70	15
	4	4,2	9,7	35	20
4	17	3,8	35,5	..	30
5 (1)	0	0	0	35	10
	5	4,8	13,3	30	13
6	0	0	0	35	10
	8	5,0	13,3	30	28
	12	3,2	20,1	..	25
	13	3,2	21,2	85	5
7	0	0	0	70	17
	9	5,3	28,5	60	15
	13	4,5	40,4	65	..
	14	4,5	43,2	45	17
8	13	3,9	27,2	55	15
	16	3,9	33,3	60	10
9	14	4,2	35,8	55	7
10 (1)	0	0	0	75	7
	14	4,2	8,3	60	10
11	0	0	0	75	7
	4	2,4	5,4	55	17
12	15	5,4	18,0	80	7
	19	4,2	22,8	50	20
13	0	0	0	60	15
	8	3,1	13,7	60	15
	11	3,1	18,4	40	15
	0	0	0	60	20
14	5	4,7	12,6	60	15
	60	5,0	158,6	45	15
15	81	5,8	245,6	40	20

(1) Malade atteint de néphrite chronique et d'hypertension.

« il ne semble pas que le dinitrophénol aux doses cliniques habituelles soit susceptible de léser le rein ».

3. Système cardio-vasculaire.

Le dinitrophénol est remarquable pour son absence d'effet sur le système cardio-vasculaire. Même quand le métabolisme basal se trouve élevé jusqu'à des taux importants, il n'y a pas de changement dans le rythme du pouls (*Roseblum*).

Sur ce point, le dinitrophénol diffère de tous les autres accélérateurs connus du métabolisme. C'est une constatation que tous les cliniciens, aujourd'hui, ont eu l'occasion de faire.

A) Action du dinitrophénol sur la pression artérielle.

De nombreux auteurs, nous l'avons vu, constatent que la pression sanguine n'est pas altérée au cours du traitement dinitré (*Tainter, Boyes et de Eds*). Quand on regarde les choses de plus près, on s'aperçoit qu'il y a une différence marquée dans la pression des sujets, suivant qu'il s'agit d'hypertendus ou d'individus ayant une pression normale. Chez les normaux, on s'accorde à n'observer aucune variation de la pression artérielle. Chez les hypertendus, il y a à la fois chute de la pression systolique et diastolique. Enfin, chez les hypotendus, il n'y a pas de variations tensionnelles (*Stockton et Cutting*).

Nous avons rapporté précédemment l'opinion la mieux établie, celle de *Tainter, Stockton et Cutting*, qui concluent que, chez les hypertendus, la chute tensionnelle est en relation directe avec la chute du poids.

Dans l'importante série de malades étudiés par *Simkins*, il y avait 12 hypertendus (10 femmes et 2 hommes), dont 10 furent traités par le dinitrophénol; 7 d'entre eux présentaient ce qu'on appelle aux Etats-Unis une hypertension essentielle, 2 autres avaient une néphrite chronique avec hypertension datant d'une néphrite gravidique, et enfin un malade présentait une hypertension maligne. Chez les 10 malades, le traitement dinitré a déterminé une amélioration frappante et rapide de l'hypertension. La pression sanguine est tombée rapidement en une à cinq semaines. Un des malades néphrétiques eut une chute tensionnelle de 20 — 15 à 12 — 8, en trois semaines, et se stabilisa à 14 — 8 à la cinquième semaine. Or, avant ce traitement, le malade avait été suivi pendant dix-huit

mois avec une hypertension se maintenant entre 18 — 11 et 23 — 15, s'accompagnant de céphalée pénible, de dyspnée, de bourdonnements, de vertiges, et ayant résisté à tous les traitements. Le dinitrophénol entraîna à la fois la chute tensionnelle et la disparition des signes fonctionnels. La pression sanguine ne se maintint d'ailleurs à ce niveau bas que pendant quelques semaines et les troubles fonctionnels réapparurent par la suite avec la reprise de l'hypertension.

L'autre malade, atteint d'hypertension avec néphrite chronique, vit également sa pression tomber en cinq semaines, de 20 — 12 à 15 — 10. Chez le malade atteint d'hypertension maligne, la chute de pression fut en une semaine de 21 — 12 à 13 — 10, puis à 13 — 9.

Or, dans ces trois cas, il n'y a pas eu de réduction très importante de poids. D'après ces constatations, *Simkins* émet l'opinion extrêmement intéressante que, chez certains hypertendus, le dinitrophénol paraît être un médicament ayant une action hypotensive directe. On voit ici en quoi l'opinion de *Simkins* diffère de celle du Professeur *Tainter*.

Parmi les malades de *Simkins* ayant une hypertension essentielle, il y avait un homme de 39 ans, qui était hypertendu depuis l'âge de 19 ans et qui faisait partie d'une famille d'hypertendus. Après deux semaines de traitement, la pression tomba de 16 — 11 à 14 — 9, puis, une semaine plus tard, à 11 — 8.

Chez la plupart des malades de *Simkins*, la pression sanguine est remontée graduellement après la cessation du traitement dinitré, sauf chez les malades qui avaient présenté une très forte diminution de poids. Si bien que, en somme, *Simkins* se trouve, là, rejoindre les conclusions de *Tainter* et de ses collaborateurs.

B) Action du dinitrophénol sur le cœur.

Tous les cliniciens savent que, contrairement à la thyroxine, le dinitrophénol est absolument dépourvu de toxicité pour le cœur. Des études plus approfondies ont été faites par les auteurs américains, tant au point de vue biologique qu'au point de vue électro-cardiographique.

Les recherches du Professeur *Losper* et de ses élèves ont montré l'importance physiologique et clinique du glycogène myocardique. Des études approfondies de *P.-N. Tausig* ont fait apparaître que le dinitrophénol ne diminue nullement le gly-

cogène cardiaque et que, sur ce point, il diffère complètement de la thyroxine.

En cas d'empoisonnement aigu, le dinitrophénol peut déterminer une réduction du taux du glycogène dans le foie, mais il ne touche pas le glycogène du cœur. Enfin, lorsque, chez les animaux, on détermine une intoxication chronique par des doses assez fortes de dinitrophénol, les réserves de glycogène du cœur, du foie et du muscle restent normales.

Une étude électro-cardiographique, au cours du traitement dinitré, a été faite par *Simkins*. Chez la plupart de ces malades traités pendant des semaines (jusqu'à 81 semaines), on n'a observé aucun changement dans l'électrocardiogramme. Chez 7 d'entre eux cependant, il y a eu de très légères modifications, « comme on peut en observer, écrit *Taussig*, chaque fois que le métabolisme d'un muscle se trouve augmenté. »

C) Action du dinitrophénol sur la vitesse de circulation du sang.

Dans un volumineux travail, complété de tableaux et de graphiques, *Michael-G. Wohl* et *L.-N. Peterson*, ont mesuré l'influence du dinitrophénol sur la vitesse de circulation. Ils ont employé la méthode à la saccharine, dans laquelle on mesure le temps que le sujet met à percevoir le goût sucré après injections intra-veineuse de saccharine. Ce temps de circulation, mesuré chez trente-trois obèses, s'est révélé normal (13''3''').

Chez 14 de ces 33 obèses, les auteurs ont administré du dinitrophénol. Chez 7 de ces malades, ils ont noté une très légère augmentation de la vitesse sanguine de 3'' 3'''; chez les autres, le temps de circulation n'a pas varié.

D) Influence du dinitrophénol sur les globules blancs et les globules rouges.

Tous les médicaments qui contiennent un noyau phénolique peuvent déterminer, chez des sujets présentant une anomalie sanguine méconnue, une chute du taux des polynucléaires granulieux neutrophiles. A la vérité, les cas d'agranulocytose à l'origine desquels on a accusé le traitement dinitré sont très rares. A l'heure actuelle, l'ensemble de la littérature rassemble six cas, tous terminés par la guérison, s'opposant à plusieurs centaines de cas mortels déclenchés par le pyramidon et les arsenobenzènes.

Une étude expérimentale de la question a été faite par *Tain-*

TABLEAU VII. — EFFETS DU DINITROPHÉNOL SUR LES GLOBULES ROUGES OU BLANCS.

	Globules rouges par millions	Hémo- globine pour cent	Globules blancs par milliers	Leucocyte polynu- cléaires pour cent	Petits lympho- cytes pour cent	Grands mononu- cléaires pour cent	Transi- tionnels pour cent	Eosino- philes pour cent	Baso- philes pour cent
Avant le traitement.									
Moyenne	5,0 (4,3-5,7)	91 (78-93)	7,3 (4,7-10,5)	54 (43-59)	38 (25-48)	5,6 (2-11)	0,6 (0-3)	2,1 (0-4)	0,3 (0-1)
Pendant le traite- ment.									
Moyenne	5,1 (3,8-6,1)	88 (72-87)	8,5 (4,1-15,9)	58 (36-90)	35 (7-61)	4,3 (0-11)	0,6 (0-3)	1,9 (0,8)	0,5 (0,3)
Après le traitement.									
Moyenne	4,7 (3,7-5,4)	93 (75-106)	7,3 (5,4-8,8)	65 (60-72)	31 (26-35)	2,0 (2,4)	0 (0-0)	1,3 (0,2)	0,3 (0,1)
Écart									

TABLEAU VIII. — RAPPORT ENTRE LA DOSE TOTALE DE DINITROPHÉNOL ET LE CHIFFRE DES GLOBULES BLANCS.

Dose totale absorbée	Globules blancs par milliers	Leucocytes polymorpho- nucléaires pour cent	Petits lymphocytes pour cent	Grands mononu- cléaires pour cent
Contrôle avant le traitement	7,3	54	38	5,6
0,1-30	7,9	58	34	4,9
30,1-60	8,9	58	37	3,4
60,1-90	8,2	56	36	4,1
90-1,198	8,9	56	37	3,2

ter et ses collaborateurs, qui n'ont pu mettre en évidence, chez les animaux, aucune modification des cellules sanguines sous l'influence du dinitrophénol, même quand des doses massives du médicament ont été administrées pendant six mois.

Au point de vue clinique, les auteurs américains ont suivi, sur 170 malades, les effets du dinitrophénol pendant près de deux cents jours, et ils n'ont pu observer aucune modification sanguine pouvant être attribuée à une réduction dans l'activité leucocytaire. Sur l'ensemble de leurs malades, 62 furent suivis de très près à ce point de vue, et les résultats moyens, ainsi que les chiffres maxima et minima des numérations globulaires, sont enregistrés dans le tableau VII.

On peut constater, en lisant ce tableau, que les chiffres des globules rouges sont absolument normaux. Le taux des leucocytes a oscillé autour d'une moyenne de 8.500 cellules par mmc., ce qui est absolument normal. Les pourcentages leucocytaires n'ont montré aucune modification du taux des différents leucocytes.

Pour plus de sécurité encore, les résultats des mesures ont été groupés de telle sorte qu'on puisse les comparer avec la quantité totale du médicament prise par chaque malade.

Dans le tableau VIII, les malades sont groupés en quatre classes, suivant la dose totale de dinitrophénol que chacun d'eux a prise. Ce tableau montre à l'évidence qu'il n'y a aucune modification du taux des polynucléaires neutrophiles en rapport avec la quantité de médicament prise par chaque malade.

Il paraît donc absolument certain que le dinitrophénol n'a aucune action par lui-même sur l'hématopoïèse. Les rares accidents observés ne peuvent être mis que sur le compte d'idiosyncrasies absolument exceptionnelles.

On peut conseiller, en présence de symptômes anormaux, chez un malade absorbant du pyramidon, du dinitrophénol ou un médicament de ce genre, d'examiner la formule globulaire et de traiter ce malade, soit par le pentnucléotide, soit par les transfusions et les extraits hépatiques.

C'est d'ailleurs le traitement qui a été mis en œuvre dans les six cas d'agranulocytose observés, avec un succès constant.

III. - ACTION DE LA MÉDICATION DINITRÉE SUR LE BILAN DE LA NUTRITION

L'influence de la thérapeutique dinitrée sur le bilan de la nutrition a fait l'objet d'une étude clinique très approfondie.

« On n'observe pas de variation dans l'élimination du *chlore*, le phosphore éliminé varie tantôt en plus, tantôt en moins, l'élimination du *soufre* augmente légèrement, surtout sous forme de sulfo-conjugués, les urines montrent une légère augmentation de l'azote total et de l'urée » (Professeur *Pouchet*).

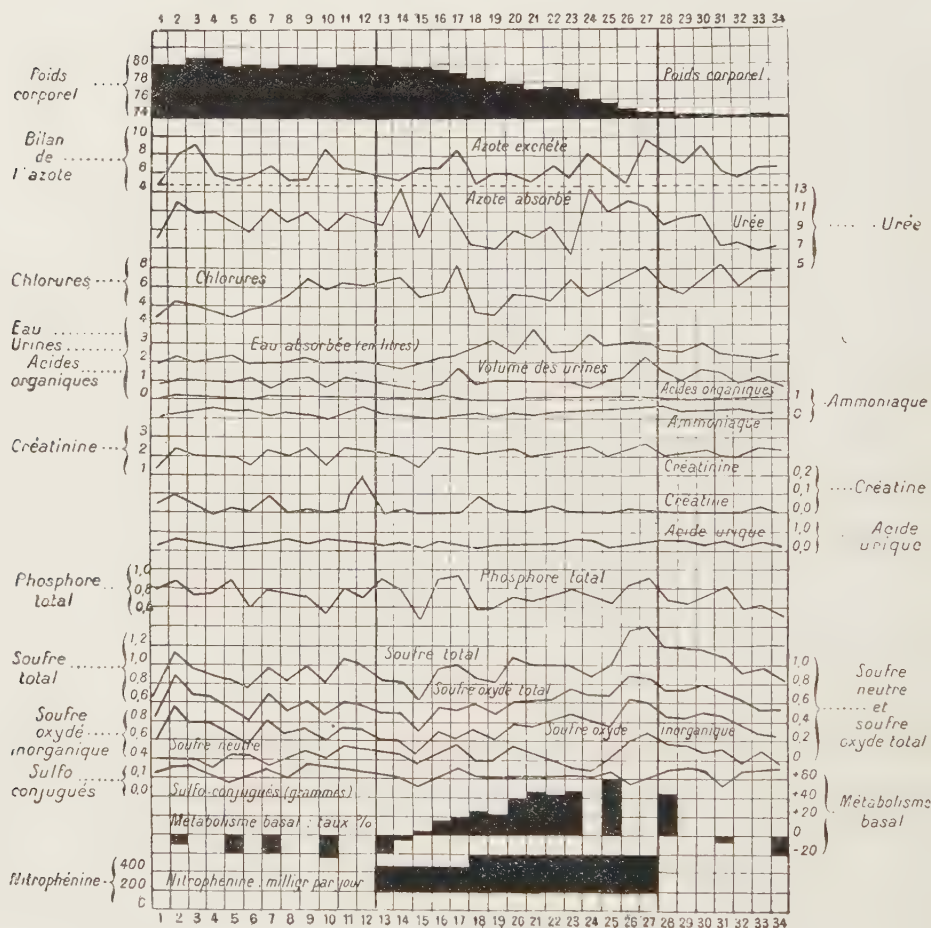


Fig. 7. — Mesures quotidiennes chez un malade suivi pendant 34 jours avec un régime constant et soumis pendant 15 jours au traitement dinitré.

D'après V. Emmer (de Prague), la cholestérolémie subit des variations insignifiantes, dans le sens d'une diminution.

Le *pH* du sérum reste dans des limites normales, la réserve alcaline ne diminue presque pas et les chlorures augmentent légèrement (Mumtwyler, Myers, Danuel Son et Zorn) ou demeurent sans changement (Magne, Mayer et Plantefol).

La *créatinurie* est à peine augmentée.

C'est un fait bien connu que l'administration d'extrait thyroïdien ou l'hyperthyroïdisme s'accompagnent d'une excrétion exagérée du *calcium* et du *phosphore*. Cette calciurie et cette phosphaturie ne sont pas dues à l'accroissement du métabolisme, puisqu'on n'observe ces faits ni dans la fièvre, ni au cours des leucémies qui élèvent le métabolisme (J.-C. Aub, N.-B. Bauer, C.-I. Heath, M. Parobes, Albright, Bauer et Aub).

La thyroxine accroît la déperdition de la chaux par une augmentation spécifique du processus ostéoclasique.

Avec le dinitrophénol, on n'observe rien de semblable. Les expériences de Clarence, L. Robbins, montrent que le dinitrophénol, malgré l'élévation du métabolisme qu'il produit, ne détermine aucun accroissement de la déperdition du calcium et du phosphore. Une augmentation de 37 % dans le métabolisme basal, provoquée par l'ingestion de dinitrophénol, n'entraîne pas de modification dans l'excrétion de ces éléments. Le tableau (page 52) met en évidence ce fait important.

Tout récemment, Rivoire et Bermond ont montré que la disparition du *glutathion* oxydé du sang, ou tout au moins une forte diminution du quotient glutathionémique, s'observe dans la quasi-totalité des cas d'hyperthyroïdie et, pratiquement, jamais en dehors de cette maladie.

Les auteurs ont vérifié que l'administration de thyroxine, même à très faibles doses, entraîne une disparition rapide du glutathion oxydé sanguin. La thyroxine se montre, à ce point de vue, plus dangereuse que l'extrait thyroïdien.

« La figure 1 montre les variations du quotient glutathionémique sous l'influence de l'extrait thyroïdien.

« La figure 2, écrivent les auteurs, montre l'évolution analogue du quotient chez une femme soumise à un traitement par une dose quotidienne de 1 milligr. 5 de thyroxine. Notons la disparition plus précoce du glutathion oxydé après administration de thyroxine que d'extrait thyroïdien à poids d'iode égal, phénomène constant dans nos expériences. Le seuil d'activité thyroïdienne, c'est-à-dire la dose minima nécessaire

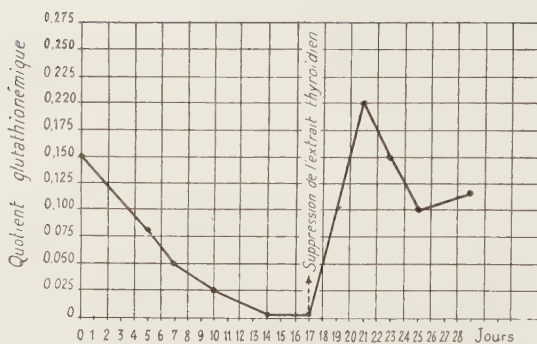


Fig. 8. — Les variations du quotient glutathionémique chez un sujet traité par une dose quotidienne de 0 gr. 10 d'extrait thyroïdien. Au 17^e jour, suppression du traitement thyroïdien.

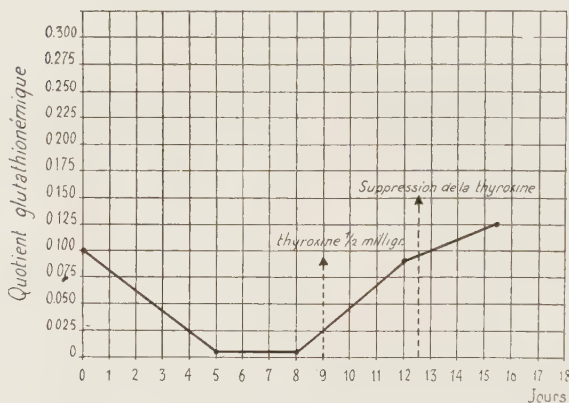


Fig. 9. — Quotient glutathionémique d'un sujet recevant du 1^{er} au 9^e jour 1 milligr. 5 de thyroxine par voie buccale; du 9^e au 12^e jour 0 milligr. 5, et aucun traitement à partir du 13^e jour. A noter que la dose de 0 milligr. 5 n'a pas empêché le retour à la normale du quotient.

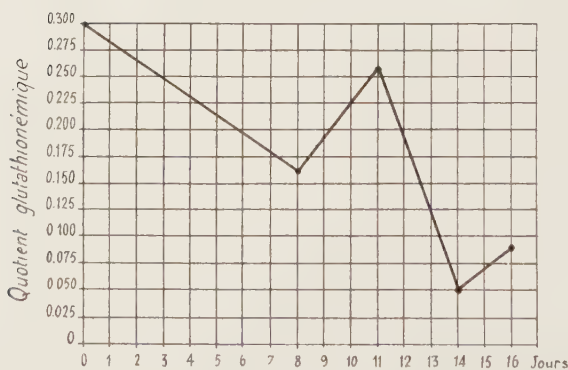


Fig. 10. — Quotient glutathionémique d'un sujet soumis à un traitement quotidien par 0 gr. 216 de Dinitrophényl-lysine (Dinitra)

Un nouveau test de l'Hyperthyroïdie,
par M. M.-R. RIVOIRE et A. BERMOND.
(*La Presse Médicale*, 22 septembre 1937, pp. 1341-1343.)

pour faire tomber à zéro le quotient glutathionémique, semble être environ 0 gr. 10 par jour, pour l'extrait thyroïdien, et 1 milligr. pour la thyroxine ».

Par contre, « en ce qui concerne le dinitrophénol, nous n'avons pas observé de disparition du glutathion oxydé au cours de nos recherches; mais il existe chez les sujets traités par ce médicament une grande instabilité du quotient dont on aura une idée par la figure 3. Il n'est donc pas impossible que ce médicament détermine, de temps en temps, une disparition temporaire du glutathion oxydé; mais, répétons-le, nous n'avons jamais observé ce fait, même avec de fortes doses ». *Combes de Rivoire* (Presse Médicale) (fig. 8-9-10).

Les observations de *Rivoire* et *Bermond* sont extrêmement intéressantes. Si l'on songe que le glutathion peut être considéré comme l'antidote du dinitrophénol d'après les recherches expérimentales de *Casier*, on voit quel intérêt de pathologie générale prennent ces importantes investigations.

Métabolisme des hydrates de carbone.

Les physiologistes ont montré qu'aux doses hyperthermiantes, le dinitrophénol produit de l'hyperglycémie chez l'animal, le degré de la réponse hyperglycémique étant proportionnel à la dose administrée (*Magne, Mayer* et *Plantefol*). Pour *Tainter, Boyes* et *De Eds*, le dinitrophénol, comme bien d'autres substances, est plus toxique pour le chien dépancréaté que pour le chien normal. En clinique, par contre, *Molitch* n'a pas observé de changement dans la glycémie à jeun après administration du médicament.

Une étude extrêmement complète de cette question du métabolisme hydro-carboné, au cours du traitement dinitré, a été poursuivie successivement par *Mac Bryde* et *Taussig* et par *M. Wichnofski, A.-P. Kane, E.-L. Shlevin* et *C.-S. Byron* en 1935, enfin par *Simkins* en 1937. Leurs constatations sont rassemblées dans le tableau (page suivante).

Comme on le voit, leurs constatations ne sont pas strictement superposables, comme le remarque *Simkins*, qui est le seul à avoir fait des observations très prolongées, allant de 21 à 420 jours.

La conclusion qui ressort de ces recherches a été tirée par *Simkins* lui-même :

Chez les individus normaux, lorsqu'on donne du dinitrophénol pendant une courte période, il se produit une éléva-

TABLEAU IX. — MÉTABOLISME DE L'AZOTE, DU CALCIUM ET DU PHOSPHORE PAR PÉRIODES DE 3 JOURS.
(les périodes de dinitrophénol sont en italiques.)

Cas	Périodes	Dates	Azote			Calcium			Phosphore			Métabisme basal	Poids
			Ab-sorp-tion	Ex-crétion	Ba-lance	Ab-sorp-tion	Ex-crétion	Ba-lance	Ab-sorp-tion	Ex-crétion	Ba-lance		
1	22 VIII-28 VIII	1934	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	o.	kil.
2	28 VIII-3 IX	8/22-8/28	31,5	36,2	- 4,7	1,89	0,70	1,56	-	0,37	3,85	12,55,4	12,55,4
3	4 VI-10 VI	5/28-9/3	31,5	34,6	- 3,1	1,89	0,76	1,57	+	0,44	3,18	25,54,7	25,54,7
	10 I-19 I	6/4-6/10	30,8	26,2	+ 4,5	1,80	0,25	1,45	+	0,10	3,04	4,56,9	4,56,9
	19 I-3 I	1/1-01/19	31,5	36,5	- 5,0	1,89	0,20	1,39	+	0,25	2,99	42,56,6	42,56,6
		1/19-1/31	31,5	31,9	- 0,4	1,89	1,86 (I)	0,03	3,18	2,97 (I)	0,21	13,77,2	13,77,2
							1,79 (I)	0,10	3,18	3,00 (I)	0,18	22,76,6	22,76,6

(1) Excrétion totale dans le mélange des selles et de l'urine.

TABLEAU XI.

Cas	A jeun	45 min.	2 h.	Mesure de l'aire d'hyperglycémie Mg Min	A jeun	45 min.	2 h.	Mesure de l'aire d'hyperglycémie Mg Min	Tolérance au dextrose	Bière de bière	Bière de bière	Bière de bière	Bière de bière
1	93	150	121	5,075	102	205	132	7,850	D	0,25	1,75	1,75	1,75
2	87	88	101	2,25	117	123	122	2,975	I	0,25	1,75	1,75	1,75
3	100	163	117	4,075	125	205	140	3,200	D	0,25	1,75	1,75	1,75
4	98	120	102	1,600	125	180	127	3,350	D	0,25	1,75	1,75	1,75
5	111	176	178	6,325	133	230	182	7,800	D	0,25	1,75	1,75	1,75
6	120	200	161	6,050	111	214	163	4,975	I	0,25	1,75	1,75	1,75
7	101	133	114	2,450	120	168	136	3,650	D	0,25	1,75	1,75	1,75
8	117	132	110	1,775	121	115	166	1,325	I	0,25	1,75	1,75	1,75
9	99	135	117	2,850	107	163	131	1,325	D	0,25	1,75	1,75	1,75
10	98	163	121	2,975	115	185	111	1,700	D	0,25	1,75	1,75	1,75

C. Wisnolsky et ses collaborateurs

(1) D tolérance atténuée; I tolérance accrue; N = aucune modification à la tolérance.

TABLEAU X. — EFFETS DU DINITROPHÉNOL SUR LA TOLÉRANCE AU GLUCOSE CHE. LES INDIVIDUS NORMAUX.

Cas	A jeun	1/2 h.	1 h.	2 h.	3 h.	Mesure de l'aire d'hyperglycémie mg/min.	A jeun	1/2 h.	1 h.	2 h.	3 h.	Mesure de l'aire d'hyperglycémie mg/min.	Tolérance au dextrose (4)	Dose journ. moy. de soude mg/kg.	Durée du traitement en jours	Dose totale de dinitrophénate de soude en gr
1	96	158	125	86		2.500	107	172	162	158		3.725	D	4,2	5	1,5
2	91	172	220	168		11.050								3,8	105	27,2
3	80	162	192	115 (1)		7.750	94	136	120	94		2.400	I	3,4	56	13,7
4	68	150	130	115		4.000	94	120	115	107		1.100	I	5,4	28	2,4
5	103	157	176	158		5.700	107	136	150	111		2.801	I	5,7	56	19,5
6	79	94	115	130		6.450	84	126	158	125		5.450	I			
7	75	136	107	96		2.925	86	125	143	107(3)		900	I	4,2	60	6,1
8	94	125	143	103		3.900	100	130	96	81		775	I	4,2	108	11,1
9	80	150	115	125		3.600	115	100	125	130		2.000	I	5,0	70	17,5
10	91	111	150	136		5.050	91	111	136	103		875	I	5,3	63	28,5
11							96	150	143	130		3.000	N	4,5	91	40,4
12						4.525	91	130	176	115		5.000	N	5,0	420	158,6
13							91	125	77	69		5.000	N	5,8	560	242,8
							81	125	77	69		1.250	N	4,2	77	26,2
							94	115	150	79		2.975		2,2	21	4,9
							94	138	120	100		2.400		3,9	105	31,1
							91	115	103	125		2.400		2,7	35	14,1
														(gr. j ¹)		
1	86	114	138	152	112	7.825	83	147	162	187	129	10.075	D	0,3	7	2,1
2	91	119	146	136	101	5.375	90	119	142	118	112	4.400	I	0,3	7	2,1
3	94	141	129	113	96	3.850	106	192	210	164	130	11.500	D	0,3	14	4,2
4	104	164	164	132	104	5.350	99	200	208	124	112	8.950	D	0,3	14	4,2
5	90	129	146	128	109	6.675	78	139	149	127	116	8.450	D	0,3	14	4,2
6	94	131	145	122	70	4.760	93	128	139	127	58	4.325	N	0,3	14	4,2
8	71	123	116	116	54	6.375	78	184	194	165	99	18.800	D	0,3	14	4,2
9	85	162	181	100	116	6.900	104	170	182	140	110	15.250	D	0,3	21	6,3
10	77	114	170	110	97	7.000	106	146	177	157	131	6.925	N	0,3	21	6,3

(1) Après 9 jours.
 (2) Après 14 jours, sans médicaments.
 (3) Après 4 jours sans médicaments.

TABLEAU XII. — EFFETS DU DINITROPHÉNOL SUR LA TOLÉRANCE AU DEXTROSE DANS LE DIABÈTE SUCRÉ.

EFFET DU SUCRE SANGUIN AU DEXTROSE DANS LE DIABETE SUCRE.

	Sucre sanguin en mgr. pour 100 cc.												Tolérance au dextrose (l)	Dose journalière moyenne de dinitrophénate de soude mg/kg	Durée du traitement en jours	Dose totale de dinitrophénate de soude en gr.	
	Avant						Après										
	A jeun	1 2 h.	1 h.	2 h.	3 h.	Mesure de l'aire d'hyperglycémie mg/min.	A jeun	1/2 h.	1 h.	2 h.	3 h.	Mesure de l'aire d'hyperglycémie mg/min.					
Cas																	
A) Simkins : pré-diabétique	1	111	154	188	188	2.500	96	150	103	107		1.850	1	2,7	28	8,1	
	2	79	206	240	143									3,2	14	3,2	
	3	107	188	240	192									3,2	21	6,3	
	4	120	200	260	286										42	14,7	
	5	136	250	286	176		103	214	222	115				3,6	28	5,1	
	6	136	222	272	300		115	168	182	262				2,2	42	15,4	
	7	115	182	192	222		91	130	130	120				4,8	42	15,4	
	8	172	250	300	300		162	188	214	300				4,7	35	12,6	
	9	150	172	272	200									2,4	21	4,2	
B) Mac Bryde et Tauszig : Prédiabétique	7	153	224	313	322	262 (2)	153	266	310	408	362		D	0,3	14	4,2	
	11	110	200	210	244	183 (3)	180	230	318	330	280 (1)		D				
	12	172	259	312	348	280 (4)	196	298	312	348	380		D	0,3	21	6,3	
							180	320	360	414	304		D	0,3	28	8,4	
C) Wisnolfsky et ses collaborateurs.	A jeun	A 45 min.	2 h.				A jeun	A 45 min.	2 h.					(gr. j ^r)			
	1	212	400	428			152	328	336	250			I	0,3	7	2,1	
	2	250	328	361			196	308	384				I	0,3	7	2,1	
	3	150	250	300			138	240					I (S)	0,3	7	2,1	

tion légère des substances réductrices dans le sang, à jeun (bien qu'on ne puisse pas appeler cela de l'hyperglycémie). Lorsqu'on administre le médicament plus longtemps, ce phénomène ne se produit plus et on assiste à une élévation marquée de la tolérance aux hydrates de carbone.

Chez les diabétiques, à la suite de traitements de courte durée, les résultats sont variables, la tolérance au glucose étant aussi souvent augmentée qu'elle est diminuée, avec changement parallèle dans la glycémie à jeun. Mais, en prolongeant l'administration du médicament, on observe une augmentation de la tolérance hydrocarbonée. De toute façon, en se basant sur l'étude de 32 cas de diabète, *Simkins* conclut que le dinitrophénol n'est pas toxique chez les diabétiques. Il remarque lui-même que cette constatation va à l'encontre de certaines assertions qui avaient été un peu prématurément avancées.

Les recherches des auteurs américains ont été récemment confirmées en Europe par *Charles Weisberg* (à Genève) et *V. Emmer* (à Prague).

Ch. Weisberg a mesuré la glycémie avant et après l'ingestion de dinitrophénol (0 gr. 20).

TABLEAU XIII

Nom	Après ingestion de Dinitra (0,20)			
	A jeun	1 h. après	2 h. après	3 h. après
Roc.....	1,08	1,06	1,09	1,05
Hug	1,00	1,00	0,96	0,96
Bad.....	1,10	1,14	1,12	
Tec.....	1,07	1,14	0,96	
(Glycémie en gr.-lit., mesurée selon Hagedorn-Jensen.)				

« Nous voyons donc, écrit *Ch. Weisberg*, que ces modifications sont insignifiantes, dépassant à peine les causes d'erreur de la méthode. On peut en conclure que les modifications sensibles du métabolisme hydrocarboné n'apparaissent qu'avec des doses fortes, très supérieures à celles de la thérapeutique. »

De son côté, *V. Emmer* (de Prague) a constaté que la glycémie ne varie guère (à peine 14 % en quatre heures).

Au total donc, la thérapeutique dinitrée possède, sur le

métabolisme des hydrates de carbone, une influence beaucoup moins nocive que la médication thyroïdienne.

IV. — LE CYCLE DU DINITROPHÉNOL DANS L'ORGANISME ET SON CONTROLE

Le dinitrophénol ne s'accumule pas dans l'organisme. *Tainter* et ses collaborateurs ont injecté à deux séries de six chiens, 5 à 10 milligrammes/kilo, par jour, pendant six mois consécutifs, sans provoquer le moindre malaise. La vérification des constantes biochimiques sanguines, analysées deux fois par semaine, et les résultats de l'autopsie minutieuse des animaux sacrifiés après six mois n'ont rien révélé de pathologique.

En clinique, dès qu'on en arrête l'administration, le dinitrophénol est complètement éliminé de l'organisme en quelques jours. (On compte une semaine comme un grand maximum dans les cas d'intoxication professionnelle grave.)

Dans l'organisme, après avoir pénétré dans la circulation générale, et probablement même avant, le dinitrophénol subit certains changements chimiques consistant essentiellement en un processus de réduction, de complexité variable (*Anderson, Reed et Emerson*). Parmi les produits de dégradation les plus importants se trouve l'amino-2-dinitro-4-phénol, qui se retrouve en abondance dans l'urine et qui sert de base à la réaction de Derrien (*Geurbet*). L'infailibilité de ce test, dont on parle constamment dans la littérature pour mettre en évidence la présence de dinitrophénol, a été vivement contestée par *Bolliger*.

Michel-J. Demole et *Ch. Weisberg* ont constamment obtenu, à un moment donné, le test de Derrien positif, aussi bien chez les obèses régulièrement traités que chez des sujets à qui on administrait une seule fois, à titre d'essai, 0 gr. 10 ou 0 gr. 20 de dinitrophénol. « *La présence d'aminonitrophénol*, écrit *M. J. Demole*, signifie donc simplement qu'il y a eu absorption de dinitrophénol, et non pas que celui-ci a provoqué des phénomènes toxiques.

Ch. Weisberg résume, dans le tableau suivant, ses expériences à ce sujet : on faisait absorber le matin, à un sujet, 0 gr. 10 ou 0 gr. 20 de dinitrophénol, puis on analysait un échantillon d'urine de chaque miction émise spontanément, jusqu'à disparition de l'épreuve de Derrien.

A l'examen de ce tableau, écrit *Ch. Weisberg*, on constate :

« 1° *La très grande diversité dans les modes d'élimination*

TABLEAU XIV

[illegible]

de l'aminonitrophénol : on en trouve dans les urines de certains sujets déjà deux heures après l'ingestion, chez d'autres seulement vingt heures après pour la première fois. Parfois les urines n'en contiennent pas après dix-huit heures, et d'autres fois on en trouve encore le troisième jour.

« 2° Nous n'avons pas indiqué ici les réactions, faites simultanément du dinitrophénol lui-même; elles étaient constamment positives, à un moment donné, mais pas toujours dans la même urine que celle où le Derrien était positif.

« 3° La très grande irrégularité de cette élimination du toxique par les urines, et avec des sujets en convalescence de maladies très diverses ou même normaux, nous a obligé à renoncer à utiliser le test de Derrien comme moyen de prévoir une sensibilité particulière d'un sujet au dinitrophénol. »

LA MÉDICATION DINITRÉE EN THÉRAPEUTIQUE

En étudiant de près les effets de la médication dinitrée, on recueille des enseignements qui dépassent les cadres étroits de la thérapeutique, pour atteindre le domaine de la pathologie générale.

On ne saurait donc attacher trop d'intérêt à l'étude clinique minutieuse de la thérapeutique dinitrée, en l'étayant de recherches de laboratoire.

La médication dinitrée a fait ses preuves dans le traitement de l'obésité. Après une expérience clinique prolongée et universelle, elle apparaît comme le type du médicament de prescription médicale dans l'obésité et les ralentissements de la nutrition.

Une extension de son domaine thérapeutique a été réalisée grâce à la combinaison chimique de la lysidine avec le dinitrophénol. La lysidine est en effet un des meilleurs uricolytiques. Ainsi, en une même substance définie et cristallisée, on a réuni un accélérateur des combustions cellulaires et un solvant puissant des déchets organiques qui facilite l'élimination rénale (Professeur *Pouchet*).

La dinitrophényl-lysidine constitue donc un médicament complet des ralentissements de la nutrition dont les deux indications fondamentales sont : l'obésité et l'arthritisme.

De récents travaux ont ouvert un nouveau domaine à la dinitrophényl-lysidine en gastro-entérologie, en psychiatrie et en chirurgie. Ils précisent ainsi ses indications en dehors de l'obésité.



INDICATION THÉRAPEUTIQUE DANS L'OBÉSITÉ

La thérapeutique dinitrée convient à toutes les formes d'obésité, car le dinitrophénol a son point d'attaque électif au niveau des réserves graisseuses de l'organisme.

A) Action du dinitrophénol sur les réserves graisseuses de l'organisme.

L'énergie supplémentaire dépensée par l'organisme pour élever son métabolisme est dérivée principalement des réserves graisseuses (*Magne, Mayer et Plantefol; Cutting, Merthens et Painter; Markowitz*). Le quotient respiratoire montre une chute considérable en cours du traitement par le dinitrophénol (*Dunlop*), contrastant ainsi fortement avec la médication thyroïdienne qui ne produit aucune variation du quotient respiratoire. Pratiquement, les protéines et les hydrates de carbone ne prennent pas part à cette élévation du métabolisme. Par conséquent, le dinitrophénol, à doses thérapeutiques, ne détermine aucune spoliation des albumines de l'organisme, même chez les sujets qui prennent une ration insuffisante de protéines (*Pugsley*). Ceci constitue un contraste également considérable avec la médication thyroïdienne qui détermine une démolition rapide des muscles et un accroissement énorme de la déperdition azotée.

La graisse qui est brûlée est complètement détruite d'une manière satisfaisante et on ne trouve pas dans l'urine de corps cétoniques (*Hall, Fields et Fahy; Cutting et Tainter*). Il n'y a pas d'hyperlipémie ni de changement important dans les graisses neutres ou les acides gras du sang (*Magne, Mayer et Plantefol*).

Le dinitrophénol provoque une accélération marquée du métabolisme des tissus graisseux, déterminant un accroissement important de la consommation d'oxygène.

B) Tolérance des obèses au traitement dinitré.

Dans un travail considérable, portant sur 177 malades, le Professeur *M.-L. Tainter* et ses collaborateurs, *A.-B. Stockton* et *W.-C. Cutting*, rapportent qu'ils ont fait absorber à leurs malades plus de 50.000 capsules de 0 gr. 10 de dinitrophénol, ce qui fait environ 300 capsules de 0 gr. 10 par malade, car la durée moyenne du traitement a été de 88 jours par malade, avec une dose quotidienne de 0 gr. 34 en moyenne. La durée la plus longue du traitement fut celle d'un malade qui fut traité *sans discontinuer pendant un an*.

La dose la plus forte, prise pendant la cure, fut de 0 gr. 80 chaque jour. Cette dose fantastique représente plus de trois fois la dose maxima qu'un clinicien français donnerait à un obèse de 100 kilos.

Malgré cette expérimentation longue, massive et étendue, les auteurs américains n'ont observé aucun effet toxique en dehors des petits troubles (sueurs, urticaire passager, etc.) qui n'offrent guère d'inconvénients.

**C) Symptômes normaux présentés par les obèses
au cours d'un traitement dinitré.**

Une dose efficace de dinitrophénol produit le plus souvent des symptômes qui sont normalement en rapport avec l'augmentation du métabolisme. Ceux-ci sont nettement perçus par un très grand nombre de malades. Ils consistent habituellement en une sensation de chaleur avec légère sudation. Les sueurs sont quelquefois plus abondantes et il suffit, pour les malades, de diminuer de un ou deux comprimés l'absorption du médicament.

La prise de la température constitue un moyen excellent pour surveiller le traitement. Toute élévation thermique un peu forte doit faire diminuer nettement les doses du médicament.

Le nombre des mouvements respiratoires est légèrement augmenté. Le pouls ne varie pas.

Chez de rares malades (2 sur 177 dans la statistique de *Tainter*) il y a une telle augmentation de l'appétit qu'au début de leur traitement il s'est produit une augmentation de poids. D'une façon générale cependant, les modifications de l'appétit ne sont pas considérables.

Ce qu'on observe le plus souvent, c'est une sensation très curieuse de confort, de bien-être, d'euphorie.

Quelques malades ont une soif assez marquée et boivent largement, ce qui est en rapport avec leur sudation abondante. Cette importante ingestion d'eau peut aider à maintenir le volume de la sudation et permettre ainsi de dissiper l'excès de chaleur lié à l'hypermétabolisme, sans entraîner de fièvre. Ces phénomènes s'observent surtout chez les malades à qui on a donné, d'emblée, une dose forte de dinitrophénol, au lieu de tâter progressivement leur tolérance en augmentant peu à peu les doses.

Chez quelques obèses, il s'établit un degré plus ou moins prononcé de tolérance au médicament, ce qui fait qu'après quelques semaines de chute pondérale très satisfaisante, le poids cesse de diminuer. *Simkins* a démontré qu'il s'agissait bien, dans ces cas, d'une augmentation de la tolérance au mé-

dicament, puisqu'il a pu faire réapparaître la chute du poids en augmentant les doses.

Chez quelques malades, le dinitrophénol a une tendance à augmenter la rétention de l'eau dans les tissus. *Simkins* en a observé un cas. Sa malade absorbait chaque jour 0 gr. 30 de médicament; son métabolisme basal s'était élevé de + 46 % et elle présentait une perte de poids moyenne de 900 gr. par semaine, depuis huit semaines. Un jour, elle cessa de perdre du poids. La dose du médicament fut alors portée à 0 gr. 40 pendant quatre semaines sans nouvelle chute pondérale. Il ne s'agissait pas d'un accroissement de tolérance, puisque le métabolisme basal s'était élevé jusqu'à + 62 %. Il s'agissait uniquement de rétention d'eau. Et, de fait, la cessation passagère du médicament coïncida avec une chute rapide du poids, liée à une forte diurèse.

Chez de très rares malades, cette rétention d'eau peut aller jusqu'à un petit œdème uniquement visible au niveau des chevilles. Dans un cas de ce genre, *Mazer* et *Paul Stern* ont obtenu une chute de poids formidable par injection intra-veineuse d'un diurétique mercuriel (chute de 5 kgs. 600 en une semaine). Au lieu de sels mercuriels, toujours dangereux, *Zade* recommande, dans ces cas, l'administration de théophylline (caréna).

Les variations dans le changement de poids peuvent être considérables d'une semaine à l'autre (*Simkins*).

Simkins a observé une influence saisonnière très curieuse sur les variations de poids. Au fur et à mesure que l'été avance, les malades cessent de perdre du poids. Il ne s'agit pas de tolérance, mais, en partie, de rétention hydrique du fait de la diminution de la transpiration.

Ces modifications du métabolisme de l'eau ne s'observent, rappelons-le, que chez quelques malades et n'ont pas une origine rénale mais tissulaire.

Au total, quelques règles très simples concernant les échanges hydriques seront conseillées aux obèses en cours de traitement dinitré :

1° On donnera une ration suffisante de liquide pour assurer une bonne diurèse, surtout l'été et si le malade transpire;

2° On recommandera un régime sinon déchloruré, du moins peu chargé en NaCl;

3° On administrera de temps à autre deux ou trois comprimés d'aminophylline (caréna).

D) Le traitement dinitré de l'obésité simple.

Le traitement dinitré constitue, à la dose d'un comprimé par 10 kilos de poids, le traitement de fond de toutes les formes d'obésité simple. L'obésité des gros mangeurs, celle des sédentaires, celle qui s'accompagne d'une diminution de la consommation de luxe, celle enfin qui se développe dans les pays chauds, sont justiciables du traitement dinitré.

a) Médication dinitrée et régime.

L'amaigrissement peut certes être obtenu par le dinitro-phénol sans le secours d'aucun régime. Mais il est utile d'ordonner en même temps une restriction alimentaire, pour deux raisons :

1° Parce que la sensation d'euphorie développée par le dinitro-phénol s'accompagne souvent d'une augmentation de l'appétit;

2° Parce que les effets de la cure d'amaigrissement peuvent n'être que passagers si l'obèse retombe par la suite dans ses erreurs de sédentarité et de polyphagie.

Enfin et surtout, il faut savoir que le meilleur régime peut épuiser ses effets : après quelques semaines de restriction alimentaire, le malade cesse de maigrir tout en conservant le même régime. La médication dinitrée déclenche alors à coup sûr une nouvelle chute pondérale. L'intéressante observation n° 10 de la thèse d'*Etienne Riviérez* (Paris 1935) en fournit la démonstration :

M^{me} Ber., caissière, âgée de 34 ans, taille 1 m. 60, poids 92 kilos, vient consulter pour son obésité qui s'accompagne, par ailleurs, d'une diminution considérable du flux menstruel.

Sous l'influence du seul régime, le poids baisse en trois mois de 92 à 89 kilos. Le métabolisme basal mesuré au début et à la fin de cette épreuve reste identique, à + 2 %.

Du 3° au 5° mois, la malade absorbe chaque jour 9 comprimés de dinitra sans aucun arrêt.

Le métabolisme basal s'élève aussitôt et se maintient entre + 28 et + 29 %. Le poids fléchit très rapidement, passant de 89 à 78 kg. 500.

Dans une 3° période, on supprime le traitement : aussitôt le métabolisme revient à des chiffres compris entre + 2 et + 8 %. La chute de poids s'arrête également tout de suite, et

même au cours de 4 mois d'observation avec le même régime, remonte légèrement, passant de 78 kg. 500 à 80 kilos.

Dans un 4^e stade, on donne chaque jour 8 comprimés de dinitra. Dès le surlendemain, le métabolisme remonte à + 27 % et va se maintenir à ce chiffre pendant les deux mois de traitement. En même temps, le poids baisse de 4 kilos par mois pour tomber à 70 kilos au 60^e jour de traitement. Actuellement, la malade est laissée au seul régime, son poids se stabilise autour de 68 kilos, son métabolisme basal est à + 3 % (mars 1935).

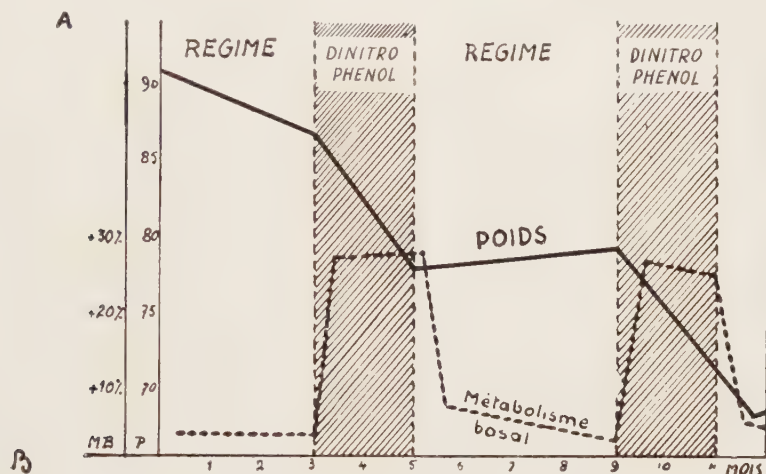


Fig. 11. — Observation n° 10 : Au début du traitement, le régime seul est suffisant pour déterminer une diminution du poids. Cette chute est accélérée par le dinitra. Au-dessous de 80 kilos, le régime seul est impuissant à provoquer la moindre perte de poids. Après 4 mois de régime, une nouvelle cure de 2 mois de dinitra produit une nouvelle chute de poids de 11 kilos.

« Sans doute, écrit Ch. Weisberg, le moyen de maigrir le plus rationnel, le plus « physiologique », pourrait-on dire, serait à la fois de limiter l'alimentation et d'avoir recours aux exercices physiques capables d'augmenter le métabolisme général. Mais on ne peut exiger des obèses d'augmenter leurs efforts musculaires tout en étant insuffisamment nourris pendant un temps trop prolongé : à la longue leur faculté de travail en serait singulièrement diminuée.

C'est à ce moment que l'augmentation artificielle des échanges peut rendre de grands services, car elle permet aux sujets d'avoir une activité physique et intellectuelle normale malgré leur cure d'amaigrissement.

Dans beaucoup de cas le dinitrophénol a été administré sans aucune restriction alimentaire, et on peut dire que *la plupart des résultats ont été obtenus sans limiter l'ingestion de la nourriture.*

Cutting et *Tainter* ont cherché à préciser le type d'alimentation qui favorisait le plus l'effet du dinitrophénol. Ils ont étudié les combustions de l'organisme chez des sujets soumis successivement : à un régime équilibré, ou à prédominance nette des hydrates de carbone (7 gr. par kilo), des graisses (3 gr. par kilo) ou des protéines (1 gr. 7 par kilo).

Ils ont constaté l'égalité des résultats sur le métabolisme basal et sur le poids avec ces différents modes d'alimentation et concluent à l'inutilité d'un régime restreignant une catégorie d'aliments. Ceci ne signifie pas qu'aucun régime ne soit nécessaire; nous verrons au contraire que *des restrictions alimentaires sont un adjuvant extrêmement appréciable*, même indispensable à l'action du dinitrophénol sur l'obésité (*Ba-ger*).

b) *Evolution de la chute du poids sous l'influence du traitement dinitré.*

M.-L. Tainter, *A.-B. Stockton* et *W.-C. Cutting* ont étudié de près la chute de poids provoquée par le traitement dinitré. Sur 177 malades, 155, c'est-à-dire la presque totalité, ont obtenu une chute de poids. 5 autres, qui ne maigrissent point, n'avaient suivi le traitement que pendant un temps trop court.

La plus grande réduction de poids observée par *Tainter* et ses collaborateurs fut de 57 kilos 200 en 198 jours, soit 1 k. 315 par semaine.

Avec un humour bien américain, *Tainter* constate que *le groupe entier des 177 malades étudiés par lui et ses collaborateurs a perdu au total environ une tonne et demie de poids.*

La perte de poids totale, par malade, a été en moyenne de 7 k. 800, ce qui, réparti dans la durée moyenne du traitement, représente une perte de 635 gr. par semaine. « Si l'on songe, ajoutent *Tainter* et ses collaborateurs, que cette perte de poids moyenne comprend les périodes préliminaires du traitement où la dose normale n'a pas été donnée d'emblée, on se rend

compte que cette chute de poids représente véritablement un résultat satisfaisant. »

Dans le tableau XV, les chutes de poids sont divisées d'après les doses de médicament pris par les malades. Ici apparaît une difficulté que nous avons déjà signalée pour

TABLEAU XV. — RAPPORTS ENTRE LA DOSE ET LE TAUX D'AMAIGRISSEMENT.

Dose en gr.	Nombre de malades	Nombre total de jours	Moyenne de jours par malade	Perte de poids en livre	Perte de poids moyenne par semaine en livre
0,1	37	516	14	69	0,94
0,2	145	3,503	24	627	1,28
0,3	154	4,718	31	894	1,33
0,35	10	739	74	166	1,59
0,4	95	3,765	40	697	1,30
0,5	34	1,417	42	237	1,17
0,6	10	472	47	149	2,21
0,7	1	16	16	7	3,08
0,8	1	7	7	3	3,00

l'étude du métabolisme basal : c'est que ce sont naturellement des malades qui sont les plus réfractaires au traitement qui prennent les doses les plus hautes, si bien que le pourcentage de la chute de poids n'est pas absolument parallèle aux doses du médicament. Ce tableau ne répond pas, remarque le Professeur *Tainter*, à la réalité clinique, puisque, d'une façon constante, il a observé avec ses collaborateurs que, parmi leurs malades, ceux qui prenaient les doses les plus élevées du médicament, maigrissaient dans le temps le plus court.

On s'est souvent posé la question de savoir si les chutes de poids obtenues par le dinitrophénol sont observées plus rapidement chez les malades qui n'ont pas encore été traités, ou bien encore si ceux qui sont résistants à un autre traitement peuvent être efficacement traités par le dinitrophénol.

Pour répondre à ces questions, *Tainter*, *Stockton* et *Cutting* ont groupé leurs observations cliniques en trois catégories, suivant que leurs malades avaient déjà été traités par le régime, par la thyroïde ou pas du tout. Comme on peut le voir sur le tableau, les malades qui n'avaient pas été traités ont exigé à peu près la même quantité de dinitrophénol que ceux qui avaient déjà été traités par la thyroïde, le régime, ou les

deux à la fois. Tous les groupes de malades montrent une chute de poids identique, excepté ceux qui, auparavant, n'avaient pas répondu à un traitement thyroïdien associé à un régime sévère. Ces derniers ont été un peu plus résistants au dinitrophénol, mais ils ont tout de même perdu, en moyenne,

TABLEAU XVI. — TRAITEMENTS ANTÉRIEURS.

	Nombre de cas traités	Dose moyenne de dinitrophé- nol par jours en gr.	Durée moyenne du dinitrophé- nol en jours	Perte de poids moyenne par semaine
Ni régime ni thyroïde...	99	0,32	82	1,45
Thyroïde seule.....	17	0,33	99	1,47
Régime seul.....	26	0,35	91	1,55
Régime plus thyroïde..	28	0,33	111	1,02

500 gr. par semaine, pendant une moyenne de 111 jours. Cela donne au total une perte de 7 kilos 300 pour chacun de ces malades contre 7 kilos 800 pour les autres.

Gilbert-Dreyfus a admirablement résumé l'influence de la médication dinitrée sur la courbe pondérale.

« Les succès sont rares et de l'ordre de 10 %.

La courbe de poids a une forme différente suivant les malades : la chute de poids est habituellement de 2 à 3 kilos par mois.

Parfois on obtient une chute rapide dès la première semaine; parfois cette chute ne se déclenche que progressivement vers la troisième semaine.

Il faut en pratique continuer la cure 6 semaines avant de porter un jugement définitif ».

c) Comparaison des médications dinitrées et thyroïdiennes.

L'existence d'obésités d'origine glandulaire, spécialement par insuffisance thyroïdienne, a fait employer la thyroxine chez de nombreux sujets. « Cela ne fut pas sans des inconvénients, parfois graves, caractérisés surtout par des troubles cardiaques et nerveux; la dose efficace de la thyroxine est, en effet, très voisine de la dose toxique. De plus, on a vu fréquemment ces accidents persister après l'administration même

d'une seule dose, ce qui entraîne l'impossibilité de les arrêter immédiatement par la simple suspension du médicament. »

« Or, à côté de son action véritablement spécifique sur le métabolisme basal, le dinitrophénol offre cet avantage précieux que la cessation de son emploi à la moindre apparition de signes décelant une imminence d'intoxication détermine immédiatement l'arrêt de ces manifestations » (Professeur *Pouchet*) (fig. 12).

Enfin, la thyroxine provoque surtout une dénutrition azotée : elle brûle le muscle et fatigue le myocarde. Le dinitro-

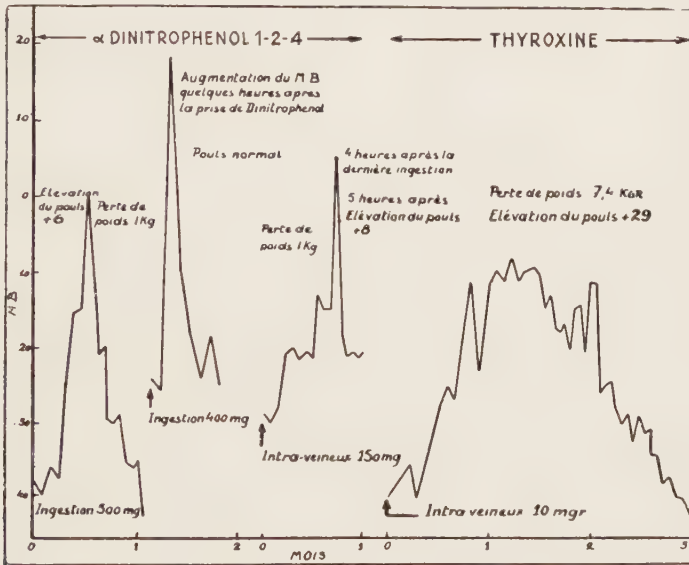


Fig. 12. — Action comparée de la nitrophénine et de la thyroxine. La nitrophénine provoque une élévation du métabolisme basal, suivie d'une chute rapide. La thyroxine provoque une élévation moins rapide, suivie d'une chute beaucoup plus lente. D'après Williard O. Thompson, Phebe K. Thompson, Samuel G. Taylor, Samuel-B. Nadler et F.-E. Dickie in Journal of the American Medical Association (23 mars 1935), p 974.

phénol, au contraire, détermine une fonte lipido-glucidique : c'est une élimination des matériaux de réserve sans attaque musculo-viscérale, comme le montre la figure 13.

Cette suprématie du traitement dinitré sur les préparations

thyroïdiennes ressort à l'évidence de l'observation 1 de la série de cas publiée par A. Danès, ancien Chef de clinique médicale, dans le *Journal des Sciences Médicales*, de Lille (21 avril 1935).

Femme de 45 ans. Taille : 1 m. 60, poids : 85 kilos. Sédentaire, bon appétit habituel, bien réglée, quatre enfants bien portants.

Voudrait maigrir par coquetterie et parce que depuis quelques mois elle est facilement essoufflée.

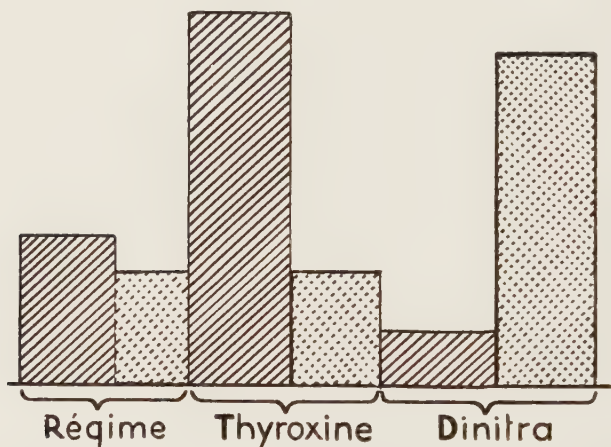


Fig. 13. — *Le régime de demi-jeûne est une dénutrition globale. La thyroxine provoque une déperdition protidique, attaquant les albumines tissulaires, en particulier les muscles et le myocarde. Dinitra, comme l'exercice physique, ne brûle que les matériaux de combustion, les graisses en particulier.*

A plusieurs reprises l'extrait thyroïdien qui, à faibles doses (0,05) ne produisait aucun effet, et qui, à doses plus fortes (0,20) provoquait l'insomnie.

Tension : 14-6 (*Vaquez*). Examen clinique négatif Urines : ni sucre, ni albumine. Urée sanguin à jeun : 0,20 %.

Le traitement par le dinitrophénol est institué :

100 milligr. par jour, pendant les 7 premiers jours; résultat nul; les jours suivants : 250 milligr. pendant 15 jours : poids, 82 kilos. Après 8 jours de repos, traitement identique. Amaigrissement régulier sans incident de 1.000 à 1.500 grammes par semaine. En cours de traitement : urée, 0,23 %.

Après trois mois de traitement : poids : 68 kilos.

Au total, perte de poids très bien tolérée de 17 kilos en 3 mois, avec le traitement dinitré, alors que le traitement thyroïdien restait sans effet.

d) *Médication dinitrée et exercice physique.*

Quant à l'exercice physique, il semble agir exactement comme le dinitrophénol. *Marcowitz*, dans sa communication à l'Académie de Médecine de Toronto du 9 octobre 1934, basée sur 90 cas d'obésité, traités par la nitrophénine pendant une période de seize mois, conclut que son action peut être succinctement décrite en disant que ses effets sur l'organisme sont similaires à ceux des exercices physiques.

La médication dinitrée est irremplaçable dans tous les cas d'obésité monstrueuse empêchant toute gymnastique. Elle s'impose chez les obèses dont les occupations, le genre de vie ou les troubles cardiaques ne permettent pas les exercices physiques. Elle est indispensable chez les grands obèses en instance d'opération abdominale et immobilisés au lit par leur ma'adie (salpingite, appendicite, etc.), pour qui il y a urgence à obtenir une diminution du pannicule cutané.

E) **Obésités compliquées.**

Le dinitrophénol, médicament direct de l'obésité, laisse intact le fonctionnement des organes, et en particulier de l'appareil rénal et cardio-vasculaire. C'est donc la médication de choix dans l'obésité avec hypertension, certaines albuminuries et hyposphyxies. Dans tous les cas, on l'emploie à la même dose d'un comprimé par 10 kilos de poids.

a) *Obésité avec hypertension.*

Le Professeur *Tainter* a montré que, chez les obèses hypertendus, la chute de la tension artérielle accompagne habituellement celle du poids. Le médecin possède ainsi un sérieux levier d'action sur l'hypertension par l'intermédiaire de la chute pondérale. Un exemple typique est fourni par l'observation n° 10 de la thèse de Pierre Rothéa (Paris 1935).

M. Pon., 66 ans, poids 108 kilos, taille 1 m. 78. T. A. : 23-14, gros mangeur, candidat à l'hémorragie cérébrale,

répugne à tout régime aussi bien pour son obésité que sa tension artérielle.

Traitement commencé le 10 octobre 1934 : 100 milligr. de dinitra, dose quotidienne portée progressivement à 250 milligr.

Le 16 octobre, apparaît une éruption urticarienne sur les bras, la poitrine et le cou. Traitement interrompu. L'urticaire disparaît en quelques jours.

Malgré l'appréhension du patient, le traitement est repris le 28 octobre, à la dose de 25 milligr. pendant 3 jours, puis 50 milligr. pendant 3 jours, puis 75 milligrammes, etc., en augmentant de 25 milligr. tous les trois jours, jusqu'à la dose de 200 milligr. atteinte le 18 novembre, sans nouvelle éruption. Le poids est de 108 kilos, donc aucune perte de poids. Cependant, le patient se sent plus alerte et « rajeuni ». C'est de sa propre volonté qu'il continue le traitement.

Revu le 20 février, soit 12 semaines plus tard. Traitement poursuivi aux mêmes doses sans interruption. Aucun incident. Mais le poids est de 94 kilos et la T. A. : 20-11.

15 jours sans médicament.

6 mars : poids 94.600. T. A. : 21-12 Le traitement est repris.

15 mai : poids 85.500. T. A. : 17-9.

Ni sucre, ni albumine, ni pigments biliaires, ni urobiline pendant toute la durée du traitement.

En sept mois, la perte de poids a donc été de 22 kilos 500 et l'hypertension très améliorée. Résultat d'autant plus intéressant qu'il a été obtenu sans aucun régime.

b) Obésité avec insuffisance circulatoire.

Si certains obèses sont hypertendus, d'autres, en particulier les jeunes filles et les jeunes femmes, présentent de l'insuffisance circulatoire, manifestée par les extrémités froides, les mains et les jambes violettes, avec tendance aux engelures. Ces obésités avec acrocyanose relèvent du traitement dinitré qui augmente l'oxydation des tissus.

c) Obésité avec albuminurie.

L'albuminurie en elle-même n'est pas une contre-indication de dinitra : une statistique parue dans le *J. A. M. A.* du 4 no-

vembre 1933 indique que, sur 13 obèses albuminuriques soumis au traitement dinitré, la plupart ont vu diminuer le taux de leur albumine urinaire.

Rappelons encore les observations de *Simkins* où la thérapeutique dinitrée a supprimé l'albumine des urines chez 5 obèses albuminuriques et a fait disparaître les cylindres chez 2 d'entre eux.

La cure dinitrée reste contre-indiquée en présence d'une imperméabilité rénale importante avec azotémie élevée. Cette prudence est d'ailleurs, chez les brightiques, une règle commune à tous les médicaments.

d) *Obésité chez les diabétiques.*

On sait combien l'hyperthyroïdisme est nuisible aux diabétiques. Les travaux de *Wilder*, de *Fitz*, de *Lawrence*, de *Joslin*, et, en France, ceux de *Sainton*, de *Marcel Labbé*, *E. Azerad*, *Gilbert-Dreyfus*, ont bien établi que l'apparition d'une hyperthyroïdie entraînait une diminution dans la tolérance hydrocarbonée. Chez les basedowiens, la glycosurie alimentaire est fréquente.

C'est pourquoi il faut, avec *Winter*, *interdire l'usage de la thyroxine chez les diabétiques obèses.*

Au début de l'usage clinique du dinitrophénol, on avait cru que cette drogue pouvait être nuisible aux diabétiques, parce que les expériences de *Tainter* avaient révélé qu'elle était, comme beaucoup de substances, plus toxique chez le chien dépancréaté. En fait, les études cliniques plus précises entreprises par la suite ont démontré que, chez les diabétiques, on pouvait utiliser la médication dinitrée sans aucun danger. Bien plus, les récentes recherches de *Max Wishnofsky*, *Arthur-P. Kam*, *Edmund-L. Schevin* et *Charles-S. Byron*, établissent que le dinitrophénol diminue légèrement la glycosurie.

LA MÉDICATION DINITRÉE ET LES INSUFFISANCES ENDOCRINIENNES

Sur un point, le dinitrophénol s'oppose fortement à la thyroxine : c'est dans son action chez les hypothyroïdiens. Les symptômes du myxœdème ne sont pas améliorés par le dinitrophénol (*Doods et Robertson*). Contrairement à la thyroxine, le dinitrophénol n'accélère pas les processus de croissance (*Cutting et Tainter*). Il n'agit pas sur la métamorphose des batraciens.

Le dinitrophénol sera donc peu efficace dans les obésités d'origine endocrinienne où l'opothérapie appropriée sera beaucoup plus utile. *Dodds et Robertson* l'ont élégamment prouvé chez un myxœdémateux qui perdit rapidement vingt livres sous l'influence de la thyroxine, alors qu'il n'avait pas maigri avec le dinitrocrésol; celui-ci avait pourtant augmenté le métabolisme basal de — 18 à + 73 %.

Cependant, « en présence d'une obésité uniglandulaire, écrit *Gabriel Hirtz* (de Bordeaux), il faut se souvenir que, quelquefois, le traitement étiologique a besoin d'être amorcé ou soutenu par un stimulant général de la nutrition. C'est ainsi qu'il faudra ajouter à une opothérapie hypophysaire, ovarienne ou testiculaire, soit de l'iode (0 gr. 05 à 0 gr. 06 par jour, sous une forme variable), soit le dinitrophénol à la dose de 1 milligr. par kilo et par jour. »

Gabriel Hirtz, on le voit, ne préconise pas l'association du dinitrophénol aux extraits thyroïdiens.

« *Glaubach et Pick* ont démontré, écrit *J.-M. Demole*, par des expériences très claires, le danger de l'association des extraits thyroïdiens avec le dinitrophénol. Ils étudient la courbe thermique de trois chiens dinitrophénolés : la température s'élève à 39°5, 40°5 et 39° respectivement, en deux heures et demie à trois heures; répète-t-on la même expérience sur les animaux qui ont reçu précédemment de la thyro-

xine, la température monte à 42°7, 41°5 et 40°5 en une heure à une heure et demie, et l'animal meurt. »

Aussi, ajoute sagement *M.-J. Demole*, on s'assurera soigneusement que le malade ne prend pas simultanément d'extrait thyroïdien ou qu'il y a un délai suffisant depuis la cure opothérapique précédente. Le danger est d'autant plus grand que l'usage de ces extraits est très répandu, et que des malades sont tentés de renforcer cette médication par le dinitro-phénol. »

La meilleure auxothérapie du traitement dinitré et de l'opothérapie réside dans l'association de la nitrophénazine et des extraits ante-hypophysaires et hépatiques.

Le lobe antérieur de l'hypophyse comporte trois hormones principales :

1° *L'hormone adipolytique*. — Décrite en 1931 par *Hoffmann* et *Anselmino*, cette hormone agit directement sur le métabolisme des graisses. En 1934, *Collin Black* et *Thomson* ont montré que ses effets persistent même après ablation de la thyroïde (*Journal of Physiology*, 13 octobre 1934, p. 385).

2° *L'hormone gonadotrope*. — Découverte en 1926 par *Ascheim* et *Zondek*, la gonadostimuline préside au développement du follicule ovarien et à la lutéinisation. Point important, l'hormone gonadotrope ne se substitue pas artificiellement à la sécrétion ovarienne, mais elle en constitue l'excitant et le régulateur physiologique : d'où son intérêt dans les troubles de la ménopause et la frigidité féminine.

D'autre part, l'hormone gonadotrope agit sur le tractus génital mâle, entraînant le développement des vésicules séminales et activant la spermatogénèse : d'où son action toute physiologique dans la frigidité masculine.

3° *L'hormone thyrotrope*. — La thyrostimuline règle le fonctionnement physiologique de la sécrétion thyroïdienne. Là encore l'opothérapie anté-hypophysaire agit de façon stimulante et non substitutive.

L'extrait hépatique agit :

1° Par ses propriétés anti-idiosyncraciques qui l'ont fait utiliser avec succès par le Professeur *Maurice Villaret* et son école comme auxiliaire de la chimiothérapie : grâce à l'extrait hépatique, on réduit en effet à l'extrême les réactions d'intolérance médicamenteuse (troubles intestinaux, éruptions urticariennes).

2° En facilitant le travail du foie si souvent déficient chez les obèses et les dysendocrinien.

L'action synergique des hormones adipolytiques et thyroïdiques de l'extrait ante-hypophysaire, permet, dans les associations opo-dinitrées de réduire de 20 % la dose de nitro-phénazine sans atténuer l'activité du médicament.

L'ASSOCIATION OPO-DINITRÉE DANS LES TROUBLES MENSTRUELS

L'association opo-dinitrée ne nécessite pas d'extraits ovariens : ceux-ci, à raison de leurs effets spécifiques et limités, doivent être prescrits séparément s'il y a lieu, sous des formes et à des doses appropriées à chaque malade.

La synergie hépato-hypophyso-dinitrée possède une action marquée sur le cycle menstruel.

Cet effet du traitement dinitré a été observé soigneusement chez quinze malades, par *Simkins*. Trois de ces malades, qui avaient des règles irrégulières, très espacées, ont retrouvé une menstruation normale. Chez une autre malade, qui souffrait depuis des années de dysménorrhée et de céphalées menstruelles, tous les troubles ont disparu dès la première injection.

Une jeune malade de *Simkins*, qui avait été aménorrhéique depuis dix-huit mois, à la suite d'une grossesse, retrouve ses menstruations régulières après traitement dinitré. Sans doute, « les troubles menstruels sont fréquents chez les obèses et peuvent être corrigés par le simple régime » (*F.-A. Evans* et *J.-M. Strang*). « Mais, dit *Simkins*, le changement dans le comportement menstruel est si marqué et survient si rapidement après l'institution du médicament, qu'il est plus que probable que celui-ci agit directement sur les sécrétions ovariennes. »

Simkins a également observé, chez quelques femmes obèses, que le traitement dinitré déterminait un très léger œdème des chevilles, au moment des règles, ce qui, chez certaines femmes, n'est que l'exagération du phénomène normal de trouble du métabolisme de l'eau au moment des règles.

Dans ces œdèmes menstruels, *Zade* recommande d'administrer chaque jour deux à trois comprimés de théophylline (caréna).

Outre l'asthénie menstruelle, l'association opo-dinitrée sera volontiers utilisée chez certaines obèses endocriniennes, selon la technique indiquée par *Gabriel Hirtz*.

Ces obèses endocriniennes supportent souvent très mal la thyroxine. D'ailleurs, écrit *Ch. Weisberg*, « le dinitrophénol a, sur la thyroxine, l'avantage de déterminer une élévation du métabolisme basal qui ne pourrait être obtenue avec la thyroxine que moyennant l'apparition de troubles par excitation sympathique : en effet, si le dinitrophénol et la thyroxine ont en commun une propriété : la stimulation du métabolisme, la thyroxine est douée, en outre, d'une série de propriétés biologiques (action sympathicotonique, action sur la glycémie, sur la cholestérimie, sur la protidémie) dont le dinitrophénol est totalement dépourvu s'il est employé à dose convenable. »

LE TRAITEMENT DINITRÉ EN DEHORS DE L'OBÉSITÉ

Dans l'arthritisme.

Les troubles variés observés chez les arthritiques sont justiciables à la fois du dinitrophénol et de la lysidine réunis dans la molécule de la nitrophénazine. En effet, elle active la destruction des purines, mobilise les déchets du métabolisme et accélère leur élimination rénale. Elle constitue la médication rationnelle de l'arthritisme, parce qu'elle en réalise le traitement pathogénique. La posologie varie suivant que l'arthritique est obèse ou de poids normal :

a) Chez l'arthritique obèse, 1 comprimé par 10 kilos de poids;

b) Chez l'arthritique de poids normal, *dose plus faible* : 2 à 4 comprimés par jour.

Parmi les multiples syndromes observés chez les arthritiques, il convient d'en souligner particulièrement trois : la migraine, la goutte et les rhumatismes, qui sont justiciables du traitement dinitré.

Ces accidents ont d'ailleurs été jadis réunis par *Bouchard* dans le vaste groupe des ralentissements de la nutrition.

En gastro-entérologie.

Les gastonévroses avec anorexie mentales constituent une intéressante indication du traitement dinitré. Les premiers résultats, publiés par *A.-R. Salmon*, dans la *Presse Médicale*, sont très démonstratifs :

« Administrant la nitrophénine à la dose quotidienne de 25 milligr. pour 10 kilos, nous avons vu chez ces malades déprimés apparaître un véritable état d'euphorie avec retour de l'appétit et disparition des troubles nerveux subjectifs; malgré l'augmentation du métabolisme basal et l'accélération des combustions, il y eut, chez la plupart de nos malades, augmentation légère du poids par suite de l'augmentation des aliments ingérés et de leur meilleure utilisation. Le pourcen-

tage des guérisons a été de 65 %, celui des améliorations très notables 20 %, et celui des échecs 15 %. »

Les résultats de *Salmon* ont été confirmés par *Et. Rivierez*.

En psychiâtrie.

La médication dinitrée a été introduite en psychiâtrie par deux auteurs belges, *G. Vermeylen* et *J. Heernu*, dans le traitement des états dépressifs et de la mélancolie.

Leur travail a été poursuivi à l'Institut psychiâtrique de l'Hôpital Brugmann. Ces recherches méritaient d'être entreprises, car, au cours de ces dernières années, *S. Fischer*, *R.-G. Hoskins* et *A. Walsh*, *O. Linjeerde* établirent l'existence d'un trouble de l'assimilation de l'oxygène au cours de la schizophrénie.

Non moins instructives sont les expériences de *Mac Farland*, qui a révélé que la privation partielle d'oxygène tend à produire, chez les sujets normaux, des anomalies psychiques qui les rapprochent des malades atteints de démence précoce.

Vermeylen et *Heernu* ont donc essayé cette médication chez les mélancoliques. L'effet escompté était double; d'une part, agir directement sur le métabolisme général, déprimé dans la mélancolie, et par là, rompant l'état d'équilibre morbide, ramener le malade vers un état plus normal; d'autre part, par l'intermédiaire de l'activité cellulaire générale, agir sur la cénesthésie et par là sur l'état mental, la mélancolie étant généralement considérée aussi comme un trouble de la cénesthésie. « Notre attente, écrivent les auteurs belges, n'a pas été trompée et, sans vouloir considérer le dinitrophénol comme le remède souverain et infaillible de la mélancolie, on peut cependant dire qu'il nous a donné le plus souvent de bons résultats.

« Nos essais ont porté sur divers groupes de malades : d'abord et surtout sur des mélancoliques simples, plus particulièrement des mélancoliques avec stupeur; sur des mélancoliques anxieux, et enfin, sur quelques autres cas divers ayant pour caractère commun un état de dépression ou de ralentissement psychique non démentiel.

« Dans tous les cas, sauf un dont il sera parlé en dernier lieu, la dose employée a été celle qui est préconisée dans le traitement de l'obésité, soit 3 cg. de dinitrophénol par 10 kilos de poids du corps. L'administration en est facile : le médicament est présenté sous forme de comprimés dosés à 3 egr.

Le malade absorbe en une fois autant de comprimés qu'il pèse de dizaines de kilos, immédiatement après le repas de midi (pour annihiler l'action irritante du médicament sur l'estomac).

« Nous n'avions qu'une crainte en commençant ce traitement, c'est de faire encore maigrir des malades qui n'ont que trop de tendances à le faire naturellement. Nos craintes ne se sont pas justifiées : les malades, restant au lit, réduisent leurs dépenses supplémentaires; d'autre part, l'augmentation de l'appétit allant parallèlement avec l'amélioration clinique, les apports supplémentaires de nourriture compensent les oxydations. Pratiquement, presque tous nos malades ont grossi pendant le traitement.

	Avant	Après
1	70.700	73.900
2	56.800	59.200
5	66.900	68.100
6	40.400	41.800
7	56.100	56.500
8	54.800	55.600
9	64.500	67.000

Un seul malade a maigri (n° 3 : 87.200 — 76.900), mais il n'est pas resté au lit pendant le traitement.

« Nos onze cas concernent des malades dont la plupart sont des déprimés. Un seul cas s'est montré réfractaire au traitement : il s'agissait d'une psychasthénique hypocondriaque (obs. 8). Dans les dix autres cas, très rapidement, souvent même dès le lendemain, on constate un changement dans l'aspect et l'attitude du malade; au lieu de rester enfermé dans sa tristesse, il commence à communiquer avec l'entourage, montre de l'initiative, déclare se sentir mieux. La caractéristique est chaque fois une modification de l'affectivité. Au contraire, les idées persistent : préoccupations légitimes d'un mari abandonné par sa femme, inquiétude d'une mère pour son enfant, préoccupations provoquées par l'approche de l'examen, idées obsédantes. Le meilleur résultat du traitement a été obtenu dans les formes mélancoliques simples; les formes anxieuses réagissent moins bien, en ce sens qu'à une disparition de l'état affectif déprimé ne correspond pas immédiatement une disparition des préoccupations anxieuses.

« Dans deux cas de démence précoce catatonique, avec inertie complète, le traitement n'a donné aucun résultat; ce qui ne saurait surprendre si l'on considère que l'inertie du dément précoce a une toute autre origine que celle du mélancolique. »

Les résultats des psychiatres belges ont été largement confirmés en Angleterre et aux Etats-Unis.

J.-H. Masserman et *H. Goldsmith* ont publié les résultats du traitement dinitré chez 18 malades atteints de démence précoce avec passivité, apathie et négativisme. Six de leurs malades ont présenté une amélioration considérable de leur comportement mental sous l'influence du médicament.

I.-M. Looney et *R.-G. Hoskins* apportent des résultats analogues.

Enfin, dans un important travail poursuivi au grand Asile d'Elgin (Illinois), *Isidore Finkelmann* et *W.-Mary Steplens* ont étudié le traitement de la démence précoce par le dinitrophénol. Douze femmes atteintes de démence précoce à type hébéphrénique ont été choisies pour cette recherche. Leur âge allait de 19 à 63 ans et leur poids s'échelonnait entre 135 et 197 livres. Le début de leur maladie remontait à plusieurs années (2 à 24 ans), excepté pour deux d'entre elles qui étaient rentrées à l'Asile six semaines et sept mois auparavant. A l'exception d'une seule d'entre elles, toutes ces malades étaient incapables de tout travail.

Les résultats de *I. Finkelmann* et *W.-Mary Stephens* sont encourageants.

Une des douze malades, dont nous rapportons plus loin l'observation, a montré une amélioration manifeste dans sa spontanéité, sa sociabilité et son intérêt au travail. Deux autres malades ont marqué un progrès dans leur aspect général, leur intérêt pour l'entourage et leur tendance à reprendre le travail. Deux autres malades encore ont montré une amélioration nette. Au total, près de 50 % de résultats intéressants.

Voici quelques précisions sur la malade qui fut le plus améliorée.

Observ. — *M. C.*, jeune fille, blanche, célibataire, entrée le 2 mars 1934 à l'Asile d'Elgin. Elle était l'aînée de trois sœurs et avait suivi l'enseignement secondaire pendant trois ans. Elle avait toujours été calme. Quinze mois avant l'entrée à l'Asile, elle avait perdu tout intérêt pour l'école. Elle restait toute la journée au lit. Elle devint de plus en plus indifférente à son état et perdit tout intérêt

pour les travaux domestiques. Elle dormait peu et pensait que quelqu'un venait la voir à travers le mur. Quelques jours avant son admission, son état s'était aggravé; elle avait déchiré ses vêtements, battu sa mère, essayant de courir toute nue dans la maison. A l'hôpital, elle était extrêmement indifférente et apathique. Elle devint très irritable et son négativisme était extrême. Elle ne s'occupait pas d'elle-même, n'avait aucune occupation spontanée et répondait rarement aux questions.

Après six semaines d'observation, elle fut placée au traitement dinitré. Au bout d'une semaine, elle répondait déjà beaucoup mieux à tous les tests mentaux, et après deux semaines, elle reprenait des travaux domestiques, à l'Asile. Ce n'est qu'à la fin de la troisième semaine de traitement qu'elle commença à montrer quelque spontanéité et un intérêt très net au travail. Elle a maintenu son amélioration et a même fait de nouveaux progrès, comme le montrent sa sociabilité accrue et son désir de s'occuper à des travaux plus difficiles dans l'avenir.

La médication dinitrée en chirurgie.

a) Amaigrissement des obèses en instance d'intervention.

La médication dinitrée est employée couramment par les chirurgiens pour obtenir la fonte des obèses que leur pannicule adipeux rend inopérables.

b) Accélération de la guérison des plaies sous l'influence du dinitrophénol.

On sait, depuis les mémorables expériences de *Carrel*, que les sujets jeunes, dont les oxydations cellulaires sont plus actives, guérissent leurs plaies beaucoup plus rapidement que les sujets âgés.

C'est sans doute cette idée qui a guidé des auteurs yougoslaves (*Brasovan* et *Tichomirov*) dans l'utilisation du dinitrophénol pour accélérer la cicatrisation des plaies.

Leurs expériences leur ont montré que le dinitrophénol, administré par voie buccale, accélérerait beaucoup la vitesse de la cicatrisation.

Leurs expériences ont été poursuivies sur 49 rats, dont le poids variait entre 120 et 280 grammes.

Douze rats ont servi de témoins. 29 rats ont reçu, chaque

jour, 2 milligr. de dinitrophénol par 100 gr. de poids en solution aqueuse à 0,8 %. Les autres ont été soignés avec la même solution administrée en applications externes. Quelques animaux de chaque groupe ont été tués avant leur guérison complète, après 5, 8 et 12 jours d'intervalle, dans le but d'étudier la plaie au point de vue histologique.

Chaque semaine, les animaux étaient pesés pour suivre les variations du poids sous l'influence du dinitrophénol.

La plaie expérimentale était placée dans la région paravertébrale. Chez les animaux témoins, la durée de la cicatrisation a été de 20 à 29 jours, soit en moyenne 24 jours.

Au contraire, les animaux traités par le dinitrophénol ont présenté une cicatrisation de leurs plaies en 9 à 23 jours, soit en moyenne 16 jours.

La thérapeutique dinitrée a donc accéléré de 30 % la vitesse de cicatrisation des plaies expérimentales.

Au point de vue macroscopique, la plaie des animaux traités par le dinitrophénol montre un aspect plus frais, des granulations rouges avec une sécrétion plus épaisse.

LA SURVEILLANCE DU TRAITEMENT DINITRÉ

Le traitement dinitré a toujours été en France une thérapeutique dirigée par le Médecin. Il faut louer le laboratoire qui a introduit le dinitrophénol dans notre thérapeutique d'avoir, dès le début, évité de répandre dans le grand public un médicament aussi actif en son genre.

Cette surveillance médicale strictement observée a eu pour résultat de réduire à presque rien les incidents et accidents de la médication dinitrée.

1^o Manifestations sans importance notable.

a) On a signalé chez certains malades en cours de traitement une coloration jaune verdâtre ou même noirâtre des urines. Ce phénomène est dû à la métachromasie du phénol et n'a aucune signification pathologique. On a noté plus rarement une teinte subictérique des conjonctives ou des téguments : cette coloration n'est pas due à une atteinte hépatique, mais au puissant pouvoir colorant du dinitrophénol, corps chimiquement voisin de l'acide picrique; elle n'entraîne pas une indication à cesser le traitement.

b) Une légère diarrhée se manifeste parfois, signe d'une sensibilité particulière de l'intestin aux phénols en général : elle cède facilement à la médication anti-diarrhéique classique, et ne doit pas faire interrompre le traitement. L'emploi de la dinitrophényl-lysidine au lieu de nitrophénol évite cet inconvénient.

c) Des bouffées de chaleur, des sueurs profuses sont le signe que la dose strictement suffisante à l'élévation du métabolisme basal a été dépassée; il suffit de réduire la dose quotidienne d'un ou deux comprimés pour les voir disparaître.

d) Certains troubles subjectifs (vertiges, malaises, céphalées, insomnies) ont été parfois notés, et semblent dûs à une

dose initiale trop élevée : nous ne les avons jamais observés avec la posologie progressive que nous avons adoptée.

2^o Incidents légers.

Certains accidents bénins sont désagréables pour le malade, mais l'interruption du traitement les fait disparaître rapidement sans qu'il reste la moindre séquelle.

Leur fréquence est minime : elle atteint à peine 5 à 6 pour cent des cas, dans les statistiques les plus sévères. Leur nature est extrêmement variée :

a) *Henri Dintenfass*, de Philadelphie, a observé un cas d'otite catarrhale double; cette otite, qui accompagnait une éruption à type urticarien sur laquelle nous reviendrons plus loin, se prolongea huit mois après l'arrêt du traitement et laissa une légère diminution de l'audition.

C'est le plus grave des accidents signalés : il est unique à notre connaissance, et l'on peut même se demander s'il est bien en rapport avec l'usage du dinitrophénol.

b) Mentionnons encore les deux observations de *Fribourg-Blanc* et de *Delrous*, de malades ayant eu des hématuries après absorption de dinitrophénol; hématuries passagères, minimes et ayant cédé à l'arrêt du traitement. Nous avons pu savoir que l'un des malades était un colonial, et peut-être une tare rénale explique-t-elle cet accident.

c) *Réactions cutanées*. — Le dinitrophénol peut parfois donner des réactions cutanées, comme tous les médicaments dérivés des noyaux phénoliques (aspirine, pyramidon, sulfamides antistreptococciques, etc.). On ne peut pas prévoir ces réactions cutanées d'après la réaction de Derrien (*Guerdet*). Aucun test cutané ne permet non plus de prévoir ces incidents (*Simkins*) : ni les tests directs (intra-dermo-réaction, application cutanée du médicament), ni les réactions indirectes (épreuve de Prausnitz-Kustner).

Ces réactions sont très variables, ce qui montre bien qu'il s'agit de réactions idio-syncrasiques individuelles, tantôt simple prurit, tantôt petites taches maculeuses ou maculopapuleuses, urticariennes.

Simkins raconte l'histoire de dix cas de réactions cutanées dans lesquels, pour deux malades, on n'a pas interrompu le dinitrophénol, même en plein urticaire, lequel a cependant guéri et n'a plus reparu. Chez quatre autres malades, on a

laissé l'urticaire guérir, puis on a repris le médicament, et la réaction cutanée n'est pas revenue. Un seul des dix malades a fait une nouvelle poussée d'urticaire après une reprise du médicament.

Ainsi, d'une façon générale, les réactions cutanées sont bénignes, sans signification précise, et ne demandent au plus qu'une légère interruption de la thérapeutique.

c) *Réactions neurologiques.* — Il arrive rarement, au cours du traitement dinitré, de noter des manifestations nerveuses périphériques (*Van Bogaert*). Ce sont des sensations de fourmillement dans les extrémités, plus rarement une areflexie passagère. Ces incidents sont tout à fait exceptionnels et se sont *toujours* terminés par la guérison.

Plus curieux est le développement, chez certains malades, de troubles du goût. Cette dysgueusie est observée de temps à autre (*Epstein, Ervin et Rosenblum*) sans qu'on puisse prévoir cette idiosyncrasie. Elle dure de quelques jours à quelques semaines et guérit régulièrement. *Simkins* l'a observée 5 fois. Chez ses cinq malades, il a continué le traitement dinitrophénolique, ce qui n'a pas empêché la guérison. Chez un de ses malades, la perte du goût n'avait duré que deux jours, chez une autre, cinq jours, et chez les trois autres, quelques semaines, disparaissant spontanément, sans aucun traitement, et malgré la persistance du traitement dinitré.

M. Ludo Van Bogaert a étudié deux cas de névrite, dont l'un avec dysagueusie, due à l'alpha-dinitrophénol. Il en fait des manifestations d'intolérance et il souligne que ces cas, qui ont guéri, peuvent être reconnus très tôt si l'on interroge soigneusement les patients pendant les quinze premiers jours de la cure.

*
**

LE PROBLÈME DES ALTÉRATIONS SANGUINES

Nous ne reviendrons pas sur le caractère tout à fait exceptionnel d'une influence de la thérapeutique dinitrée sur les éléments figurés du sang. Nous avons rapporté dans notre chapitre d'étude physiologique les recherches hématologiques démonstratives faites à ce sujet par les auteurs américains.

Simkins, dans une série considérable de malades, *Tainter*, dans une autre vaste série, n'ont observé absolument aucun changement dans la formule sanguine, aucun cas d'agranu-

locytose. Il est à noter d'ailleurs qu'en France, malgré la consommation considérable de dinitrophényl-lysidine pure, aucun cas d'agranulocytose n'a amais été signalé.

*
**

LE PROBLÈME DES CATARACTES

A la vérité, aucun cas de cataracte dinitrophénolique n'a encore été publié en France, encore que, dans un récent article, *Pierre Halbron* signale en connaître un cas, qu'il ne décrit d'ailleurs pas.

Tous les cas de cataracte imputés à ce médicament ont été observés aux Etats-Unis.

Quant à la nitrophénazine (dinitrophényl-lysidine), qui est la médication dinitrée la plus employée en France sous le nom de dinitra, aucun cas de cataracte ne lui a été jusqu'ici attribué.

Il est difficile, à l'heure actuelle, de se rendre compte du degré de rareté de ces troubles. Ils sont certainement très exceptionnels si l'on songe à la diffusion énorme du traitement dinitré. Aussi, ne peut-on tenir aucun compte de certaines publications telles que celle de *Horner* qui, dans un de ses articles, déclare avoir observé trois cataractes sur 23 malades absorbant du dinitrophénol. S'il en était ainsi, c'est plusieurs milliers de cataractes qui se présenteraient chaque année dans les services hospitaliers.

Un fait est certain : le dinitrophénol, par lui-même, ne peut pas déclencher la cataracte. Cette innocuité est démontrée par la clinique et l'expérimentation.

L'observation clinique est formelle. Pendant la guerre, malgré le nombre énorme d'intoxications par le dinitrophénol observées dans les usines de guerre, où ce produit était fabriqué sans précautions, on n'a noté aucun cas de cataracte (*Mayer*).

D'autre part, le nombre infime des cas de cataracte décrits n'est nullement en rapport avec la masse énorme de dinitrophénol absorbée à titre thérapeutique.

Enfin, dans les quelques cas rapportés, il n'y avait aucun rapport entre l'apparition de la cataracte et la dose totale de ce médicament ingérée par le malade.

Aussi, le Professeur *Tainter*, faisant allusion à un cas de cataracte qui se serait développé plusieurs mois après l'absorp-

tion de dinitrophénol, peut-il écrire : « Il n'est pas possible, à l'heure actuelle, de savoir si, en pareille occurrence, la cataracte est due au médicament ou au régime déséquilibré si fréquemment utilisé par les obèses, ou encore ne relève pas d'une tout autre cause. »

L'expérimentation, de son côté, confirme cette innocuité du dinitrophénol. Une très importante étude, poursuivie à la Clinique ophtalmologique de Strasbourg, par *Jean Nordmann* et *Paul Reiss*, l'établit nettement. Les auteurs ont essayé de reproduire la cataracte chez le lapin en injectant journellement 30 milligrammes d'alpha-dinitrophénol 1-2-4 par kilo. Malgré l'amaigrissement massif des animaux et un traitement de plusieurs semaines, aucune cataracte n'est apparue : « Nous n'avons jamais observé la moindre opacité du cristallin, écrivent *Nordmann* et *Reiss*. Les essais sur le rat, poursuivis pendant vingt jours, ont donné le même résultat négatif ».

Bien plus, *D.-G. Cogan* et *F.-C. Cogan*, extrayant un cristallin chez une malade atteinte de cataracte soi-disant dinitrophénolique, n'a observé aucune augmentation des opacités malgré une immersion prolongée de ce cristallin dans une solution très concentrée à 2 pour cent de dinitrophénol.

Si donc le dinitrophénol, par lui-même, n'est pas susceptible de déclencher la cataracte, c'est qu'il existe des facteurs accessoires capables d'entraîner, dans de très rares cas, l'opacification du cristallin chez des malades soumis à la médication dinitrée. La suite de ce mémoire mettra ces facteurs en évidence.

Nous nous proposons de montrer que ces cataractes exceptionnelles doivent disparaître si l'on suit quatre règles bien simples :

— S'enquérir de la qualité du dinitrophénol prescrit au malade,

— Surveiller la quantité du médicament absorbé,

— Explorer le terrain endocrinien des obèses,

— Et enfin s'inquiéter de leur régime alimentaire.

1. Rôle de la qualité du médicament.

Une impureté, le dinitronaphtol, constitue la grande cause de la cataracte médicamenteuse. On s'est facilement douté qu'une impureté de certains dinitrophénols livrés au grand public américain, devait être à l'origine de la cataracte. « Ce

qui éclaire sa pathogénie, écrit *Ph. Dally*, c'est l'étude de ses conditions d'apparition. Pendant trois ans, des millions de malades ont utilisé le dinitrophénol dans tous les pays du monde sans qu'aucun cas de cataracte fût relevé. Certains cliniciens américains purent même administrer le dinitrophénol sans interruption pendant dix-huit mois, totalisant des doses énormes sans aucun accident : Puis brusquement, *en même temps* (fin 1934 et début 1935) *dans les mêmes trois Etats de la Fédération américaine*, une série de cas apparurent, tandis que partout ailleurs, et en France en particulier, aucun cas n'a jamais été signalé » --- « Cette coïncidence des accidents signe l'existence d'une impureté, qui est le dinitronaphtol » (Professeur *Pouchet*). Il y a en effet, aux Etats-Unis, une vingtaine de dinitrophénols proposés directement au public et annoncés par la grande presse, voire même par la T. S. F. « La plupart n'ont pas été acceptés par l'American Medical Association, écrit *Ph. Dally*, et plusieurs ont été saisis par la police, qui essaie en vain d'empêcher leur diffusion. »

L'emploi d'un médicament pur constitue donc la plus sérieuse prévention; en France, où l'on n'emploie en général que la nitrophénazine (constituée par l'union moléculaire d'un dinitrophénol pur et de lysidine, et recristallisée après combinaison entre ces deux corps), on n'a jamais publié de cataracte thérapeutique. Il faudrait obtenir que soit appliqué, dans le monde entier, le contrôle spectrographique, car seul ce procédé peut permettre de dépister certaines impuretés liées à des isomères toxiques du dinitrophénol 1-2-4.

2. Rôle de la quantité de médicament absorbé.

Une absorption massive de nitro-dérivé peut entraîner la déshydratation et favoriser la cataracte. En France, bien que le dinitrophénol soit un produit de prescription strictement médicale, il pourrait être absorbé en quantité immodérée par certains malades placés hors de la surveillance des médecins. Il faut savoir, chez les malades indociles, employer ce médicament en injections faites par le médecin lui-même. A l'étranger, où plusieurs cas de cataracte ont été observés, non seulement les malades prennent le médicament à tort et à travers, mais même les médecins font de graves erreurs de posologie.

Dans le cas de cataracte publié par *J. Van der Hoeve* et *A. Polak Daniels*, le malade absorbait trois fois par jour 100 milligr. du médicament, dose véritablement énorme. Même

grosse erreur de posologie dans le cas de *D.-G. Cogan* et *F.-C. Cogan*. On comprend que, sous l'influence de quantités aussi massives, on observe une véritable déshydratation (*Gilbert-Dreyfus* et *Onfray, N.-K. Lazar*).

La simple surveillance médicale du traitement constitue la plus sûre prévention. Il est aussi anormal de ne pas suivre un obèse qu'on fait maigrir par la thyroxine ou le dinitrophénol que de laisser prendre sans surveillance de la digitale à une mitrale.

3. Surveillance du terrain endocrinien.

Une cataracte d'apparence médicamenteuse peut être, en réalité, d'origine ovarienne ou parathyroïdienne. Un cas très frappant est celui de *Spaeth*. Il s'agissait d'une malade qui présentait des signes nets de tétanie et qui présenta une cataracte après un court traitement dinitré. Or, on sait la fréquence de la cataracte dans les tétanies chroniques de l'adulte. *Sainton, Mamou* dans sa thèse sur la sclérodermie avec cataracte, *H. Kaufman*, dans un article récent, ont attiré l'attention sur la fréquence de ces cataractes endocriniennes.

A Bordeaux, *Brunetière* présentait récemment une jeune fille de 21 ans, atteinte d'une cataracte d'évolution rapide avec obésité précoce et dysménorrhée. Il est de fait que, si l'on avait traité cette jeune obèse par le dinitrophénol, on aurait pu incriminer le médicament dans la production de sa cataracte.

Ce terrain endocrinien a certainement une grosse importance puisque les quelques cas de cataracte imputés au dinitrophénol concernent *presque exclusivement des femmes*, et le plus souvent des femmes âgées, à l'âge des troubles endocriniens et en particulier ovariens, susceptibles d'entraîner par eux-mêmes la cataracte, comme dans un cas récent de *Bailliert* et *M^{me} B. Biesierkierska*.

Il faut donc éviter le traitement dinitré en présence d'une sclérodermie ou de toute autre maladie endocrinienne susceptible d'entraîner la cataracte, ne fût-ce que pour éviter d'imputer au médicament l'apparition des troubles oculaires.

Au point de vue thérapeutique, on sait que les extraits parathyroïdiens peuvent agir heureusement dans les cataractes de la tétanie (*Parturier*) et dans les cataractes juvéniles (*Guy Larroche* et *Magitot*).

4. La surveillance du régime alimentaire.

La surveillance diététique constitue le point le plus important de la prévention des cataractes médicamenteuses. En particulier, chez les obèses, les régimes déséquilibrés ou carencés sont très fréquents.

a) Régimes déséquilibrés.

Au lieu de choisir les aliments qui ne les font pas engraisser (légumes verts crus ou cuits, fruits aqueux), les obèses se soumettent soit à une restriction globale, soit à des restrictions dissociées qui déséquilibrent leur régime. Or, on connaît fort bien, à l'heure actuelle, les cataractes par régime déséquilibré, même en dehors de toute carence. Il suffit de donner à des animaux comme les rats une alimentation riche en lactose ou en galactose pour produire rapidement chez eux la cataracte (A.-M. Yudkin et C.-M. Arnold).

b) Régimes carencés.

On connaît fort bien les cataractes de carence. Les cliniciens ont, de longue date, étudié la cataracte des rachitiques (avitaminose D).

Plus récemment, on a mis en évidence le rôle indispensable de la vitamine C dans la physiologie du cristallin (Giroud, Randoin, Lecoq, etc.).

Une expérience du Profcsseur G. Mouriquand et de J. Roblet est particulièrement frappante, car elle montre que, dans l'avitaminose C, une cause secondaire peut entraîner une cataracte rapide : chez les cobayes normaux, la ponction de la chambre antérieure de l'œil ne détermine que des lésions cristalliniennes légères et transitoires; par contre, chez les cobayes en état de scorbut expérimental, la même intervention provoque, dans 78 % des cas, des débuts de cataracte.

On conçoit donc que, chez des malades en état de déséquilibre alimentaire ou d'avitaminose, certains médicaments puissent intervenir pour favoriser la production de la cataracte.

Un régime riche en vitamine C peut être préventif et curatif de certaines cataractes médicamenteuses. Une très intéressante observation récente de Simkins mérite, à ce point de vue, d'être détaillée.

Une femme âgée de 48 ans avait reçu un traitement très complet du 27 juillet 1934 au 29 avril 1935 par des doses importantes de dinitrophénol, avec quelques interruptions. A la suite d'un bain froid, ayant déterminé chez elle des frissons intenses suivis rapidement d'une urticaire géante, elle présenta un trouble de la vue qui alla en s'accroissant jusqu'à déterminer une cataracte bilatérale rendant la malade complètement aveugle. Du côté droit, on pratiqua l'ablation chirurgicale de la cataracte; mais, du côté gauche, on attendit jusqu'au 22 février que la cataracte fût absolument mûre, et, à ce moment, on lui donna une dose importante de vitamine C. On commença à lui faire absorber 40 onces par jour de jus d'oranges (environ 0 gr. 40 de vitamine C), et, dès le 12^e jour, la malade commençait à voir nettement la lumière. Puis, à partir du 4 juillet, l'apparence du cristallin se transforme, et bientôt la malade commence à recouvrer la vue des contours des objets et de leurs couleurs.

Il sera donc prudent, à titre préventif, chez des obèses soumis à un traitement dinitré, de prescrire dans le régime une quantité suffisamment importante de vitamine C ou de vitamine D.

Au point de vue curatif, d'autre part, des doses suffisantes de vitamine C peuvent arrêter l'évolution de la cataracte à son début.

Conclusion.

En conclusion, l'observation des quatre règles bien simples que nous venons d'énoncer doit empêcher radicalement l'apparition des rarissimes cas de cataracte décrits à l'étranger et attribués trop hâtivement au dinitrophénol. Puisqu'il est maintenant établi que ces cas de cataracte ne sont pas dus au dinitrophénol lui-même, il convient d'empêcher, en France, l'apparition de ces accidents en n'utilisant qu'un médicament bien pur et en surveillant le terrain endocrinien et le régime des malades.

En tous cas, le traitement précoce par la vitamine C peut enrayer les accidents.

Il faut savoir d'ailleurs que le traitement chirurgical de ces cataractes est très facile.

« La moyenne des résultats obtenus, écrit *Pierre Halbron*, semble très bonne, meilleure que pour l'extraction de la cataracte sénile. Il est fréquent de constater une acuité visuelle

normale après l'opération. On peut donc, dans ces cas, porter un diagnostic relativement bénin et espérer guérir la malade de sa cécité. »

On ne peut donc que se rallier aux sages conclusions récentes de *Pierre Halbron* qui, étudiant ces cas, indique la nécessité de garder au dinitrophénol son caractère de médicament, de prescription médicale, de rester dans les doses faibles utilisées en France, et de ne pas dépasser un amaigrissement de 700 gr. à 1 kilogr. par semaine.

Ainsi, la prévention et le traitement des cataractes médicamenteuses ont fait, dans ces dernières années, des progrès importants, à la lumière des acquisitions physio-pathologiques récentes sur ce groupe d'accidents oculaires.

« Parmi les phénols dinitrés, disent *Gilbert-Dreyfus* et *Onfray*, c'est le dinitrocrésol qui, dans la quasi-totalité des cas, est à incriminer, — d'où la pauvreté de la littérature française et la richesse relative de la littérature anglo-américaine en la matière. Cependant, une observation communiquée à l'un de nous par le Dr. *A. Gallois* (de Besançon), apporte la preuve que le dinitrophénol, — absorbé sans interruption à la dose de 0 gr. 35 par jour — a pu engendrer une cataracte après avoir entraîné, en dix mois, un amaigrissement de 25 kilos. Il s'agissait, à vrai dire, d'un dinitrophénol quelconque fourni par le pharmacien local, et non de la spécialité habituellement usitée en France, laquelle n'a jamais, à notre connaissance, déclenché d'accidents oculaires graves. Tout porte à croire, d'ailleurs, qu'il faut, avec *Dally*, incriminer les impuretés contenues par le médicament, et l'on sait avec quelle facilité la naphthaline, notamment, donne des cataractes chez les animaux de laboratoire. »

*
**

Au total, les troubles les plus fréquents qu'on observe chez les malades sont des éruptions cutanées ou des petits troubles névritiques (disparition passagère du goût). « L'une et l'autre de ces réactions demandent une cessation immédiate du médicament, écrivent *Tainter, Stockton* et *Cutting*, mais ni l'une ni l'autre ne constituent une contre-indication permanente au traitement dinitré. » Dans l'ensemble de leurs malades, tous les auteurs ont pu tranquillement reprendre le traitement par le dinitrophénol après que ces petits troubles se fussent dissipés.

Comme l'écrit *Michel-J. Demole* : « Quel est le produit qui peut se vanter de n'avoir jamais enregistré de complications? Le salvarsan, les sels d'or, l'insuline, l'ouabaine ont tous à leur passif des accidents mortels et qu'on ne songe pas à leur reprocher; on en signale maintenant avec l'inoffensive anti-pyrine! »

PRÉVENTION DES ACCIDENTS GRAVES DE LA THÉRAPEUTIQUE DINITRÉE

Nous commencerons ce chapitre par une citation du travail de *Ch. Weisberg*, poursuivi dans le service du Professeur *Bickel*, à Genève.

« Les cas d'intoxication mortelle par l'emploi thérapeutique sont exceptionnels; nous en avons pourtant réuni cinq, publiés à ce jour, dont l'histoire est résumée dans le tableau suivant : »

« Donc on voit que, écrit *Ch. Weisberg*, dans ces cinq cas mortels, il y a :

a) Soit intoxication massive par erreur;

b) Soit association avec la thyroxine : *Glaubach* et *Pick* ont démontré par des expériences le danger de l'association des extraits thyroïdiens avec le dinitrophénol; ils étudient la courbe thermique de trois chiens dinitrophénolés : température à 39°5, 40°5 et 39° en deux heures et demie et trois heures; répète-t-on la même expérience sur les mêmes animaux qui ont reçu précédemment de la thyroxine, la température monte à 42°7, 41°5 et 40°5, en une heure et une heure et demie, et l'animal meurt.

c) Enfin, dans deux cas, la dose de 4 à 5 milligr. par kilo est certes supérieure à la quantité habituelle. »

TRAITEMENT DES SUICIDES ET DES INTOXICATIONS ACCIDENTELLES PAR LE DINITROPHÉNOL

Ainsi, bien que le dinitrophénol soit chaque jour employé par des centaines de milliers de sujets, dans le monde entier, on pourrait encore compter sur les doigts les intoxications

TABEAU XVII

Auteur	Geiger	Tainter et Wood	Poole et Haining	Masserman	Silver
Sexe Age Poids Dose quotidienne .. Dose quotidienne .. par kilo Durée du traitement Durée de l'intoxication Symptômes de l'intoxication	M 10 heures Transpiration douloureuse, rétosternale, Tempér. 40°. Pouls 146. Agitation.	M 37 ans 5 gr. en une fois — Quelques heures Transpiration, agitation, dyspnée, Tempér. 40° 3.	F 25 ans 66,7 kilos 0,80 gr. 12 mgr. 5 jours 48 heures Céphalées, vertiges, dyspnée, transpiration, bouffées de chaleur. Tempér. 39°. Pouls 146. Respiration 56. Coma. Arflexie.	F 31 ans 130 kilos 0,60 gr. 4,6 mgr. 15 jours 3 jours Difficulté respiratoire, cyanose, incontinence urinaire, bronchopneumon. Tempér. 38° 5.	F 120 kilos 0,54 gr. 4,5 mgr. 5 semaines 5 jours Céphalées, otalgies, transpiration, Tempér. 39° 5, angine péritonsillaire, agranulocytose.
Cause de l'intoxication	Erreur	Erreur	Excès + Thyroïde		
Autopsie.....	On retrouve dans l'organisme par analyse chimique une quantité de 2 gr. 5 de dinitrophenol.		Cerveau : r. d. p. Poumons : hyperémie. Cœur : myocarde. Estomac : hémorrag. Foie : r. d. p. Reins : r. d. p. Examen microscopique Dégénérescence et nécrose des tubes contournés du rein, forte dilat. capill. dans les glomérules.	Hypertrophie du cœur droit.	Broncho-pneumonie, dégénérescence cardiaque, rénale et hépat., hyperplasie de la moelle osseuse.

accidentelles ou les suicides réalisés par ce médicament.

Cette rareté de documents anatomo-cliniques fait que les recherches sur les antidotes du dinitrophénol ont été surtout poussées dans le domaine expérimental.

Malgré leur très grand intérêt, ces recherches semblent ignorées des praticiens. Aussi nous semble-t-il indispensable de les énumérer :

a) *Antidotisme des barbituriques à l'égard du dinitrophénol.*

On a souvent remarqué que l'administration de hautes doses de barbituriques détermine une chute de température. *Georges Brewer* s'est basé sur cette observation pour étudier l'antagonisme des barbituriques à l'égard du dinitrophénol.

Ces expériences ont été poursuivies sur le chat, animal très favorable à cette expérimentation, puisque la dose de cinq milligrammes par kilo de dinitrophénol augmente son métabolisme de 50 %.

L'auteur a poursuivi ses études sur un grand nombre d'animaux. Il a constaté que l'injection d'ampoules de dial (diallyl-malonylurée) à la dose de 0,20 à 0,25 cc. par kilo (c'est-à-dire environ 0 gr. 05 par kilo) empêche complètement l'élévation métabolique, déclenchée par le dinitrophénol. Cet effet d'antidotisme est obtenu, soit qu'on injecte le barbiturique quelques instants avant le dinitrophénol, soit qu'on l'administre dans la demi-heure qui suit l'emploi de la nitrophénine.

TABLEAU XVIII

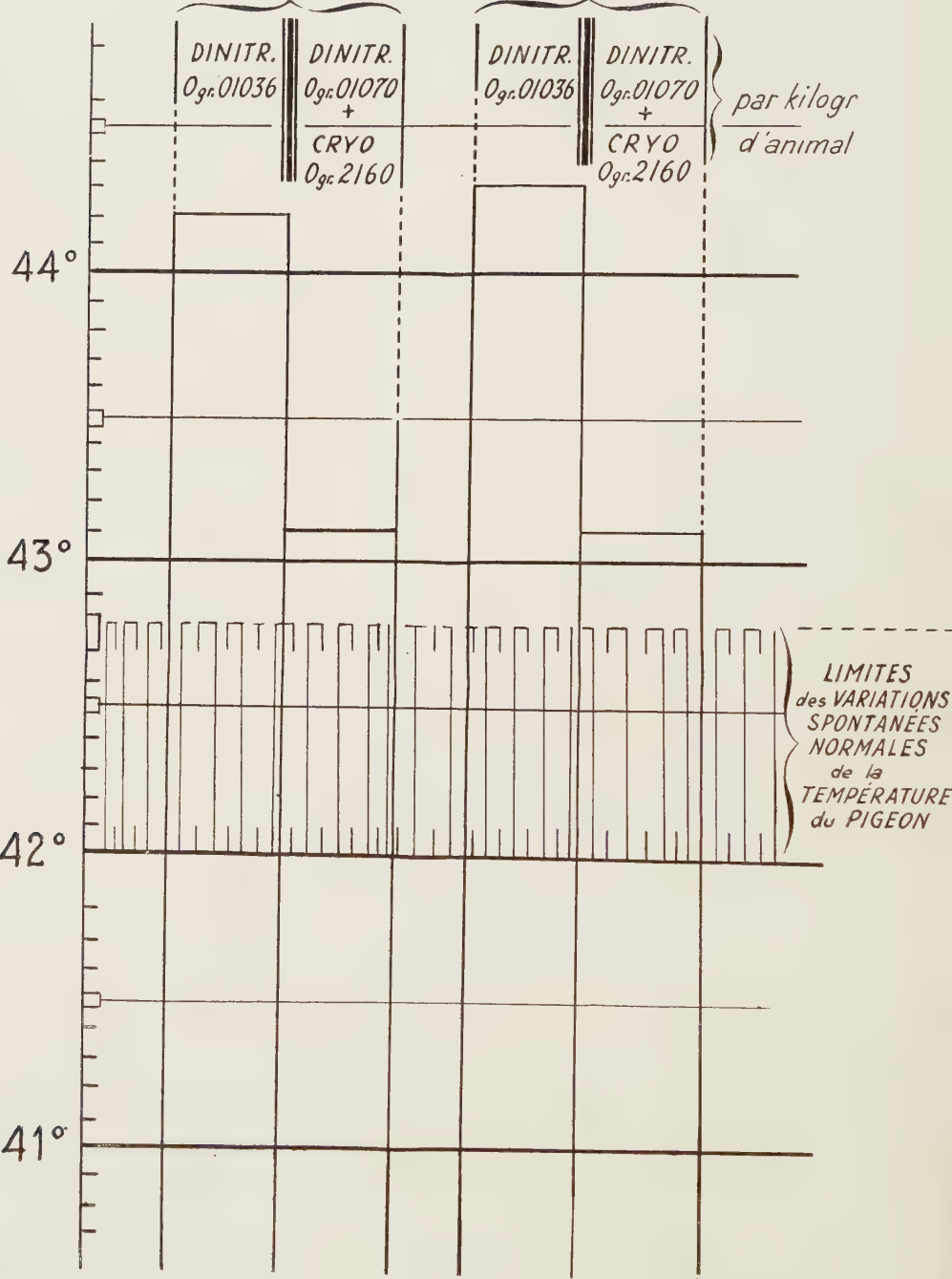
Normal	Dial	Dinitrophénol
32,4	30,4	31,7
31,7	32,3	33,0
29,8	29,4	29,5
30,6	28,7	29,0
31,3	30,8	31,0

Ces expériences, trop peu connues, méritent d'être poursuivies comme base d'un traitement en cas d'intoxication accidentelle ou de suicide par le dinitrophénol.

b) *Antagonisme de la phénylsemicarbazide et du dinitrophénol.*

La phénylsemicarbazide introduite en thérapeutique par

Θ APRÈS 3 HEURES Θ APRÈS 4 HEURES



A. Lumière comme antithermique (sous le nom de cryogénine) constitue un antagoniste de l'élévation thermique déclenchée par le dinitrophénol. Cette propriété a été mise en évidence par *A. Leulier* et *G. Beruard*. Ces auteurs ont fait ingurgiter à des pigeons 12 milligr. par kilo de dinitrophénol. Les témoins n'ont pas reçu de cryogénine; un autre a reçu 50 à 75 milligr. de cet antithermique. Après 3, 4 et même 5 heures, on a enregistré la température rectale des deux groupes d'animaux. Les pigeons qui ont reçu la cryogénine ont fait une élévation thermique nettement moins grande que les pigeons témoins et atteignant un degré.

c) Antagonisme du glutathion et du dinitrophénol.

D'intéressantes expériences poursuivies par *H. Handovsky*, *H. Casier* et *Ch. Schepens*, ont montré que le glutathion inhibe préventivement et curativement l'effet mortel du dinitrophénol. Chez le pigeon, soumis à la dose de 10 milligr. de dinitrophénol par kilo, l'injection préventive de glutathion (200 mgr.) protège deux animaux sur quatre.

Il semble aussi que, d'après les mêmes auteurs, les très fortes doses de di-oxy-acétone (2 gr. par kilo) exercent le même antagonisme.

d) Antagonisme du dinitrophénol et du venin de vipère.

D'intéressantes recherches du Professeur *J. Gautrelet*, de *N. Halpern* et *E. Corteggiani*, ont révélé que le venin de vipère est antagoniste du dinitrophénol.

A des doses non mortelles, le venin de vipère abaisse considérablement la température des animaux, ainsi que les échanges respiratoires.

Les auteurs ont pu neutraliser l'action hyperthermisante de l'alpha-dinitrophénol 1-2-4 en injectant préalablement le venin de *vipera aspis*.

e) Antagonisme de la corynanthine et du dinitrophénol.

Cet antagonisme a été signalé par *Sivadjian*.

PRATIQUE DU TRAITEMENT DE L'INTOXICATION DINITRÉE

Tenant compte de ces recherches nouvelles, on devrait adopter le traitement suivant, en présence d'un suicide par dinitrophénol :

TABLEAU XIX. — A. — PIGEONS N'AYANT REÇU QUE LE PHÉNOL DINITRÉ :
Température normale : 42° à 42° 8 (L. Randoïn et H. Simonnet).

Numéros et poids des pigeons	Dinitro- phénol par kg. en mgr.	Températures observées		
		3 heures après	4 heures après	5 heures après
I 330 gr.....	7,1	43°	43°	42°6
II 300 —.....	12,5	43°8	47°	Mort
III 250 —.....	10,0	44°	42°8	
IV 320 —.....	10,9	43°6	43°	43°2
V 280 —.....	10,7	44°6	45°	
VI 345 —.....	10,1	44°4	44°6	
VII 220 —.....	11,3	44°8	44°2	
VIII 305 —.....	10,3	44°	42°7	
Moyennes.....	10,36	44°2	44°03	

B. — PIGEONS AYANT REÇU DU DINITROPHÉNOL ET CRYOGÉNINE :

Numéros et poids des pigeons	Dinitro- phénol par kg. en mgr.	Cryogé- nine par kg. en mgr.	Températures observées		
			3 heures après	4 heures après	5 heures après
IX 300 gr.....	8,0	166	42°6	42°2	42°2
X 255 —.....	15,0	196	43°2	46°	Mort
XI 250 —.....	10,0	200	43°6	42°6	
XII 290 —.....	10,3	258	43°7	42°8	
XIII 330 —.....	10,6	227	43°6	43°8	43°2
XIV 350 —.....	10,0	214	43°6	42°2	
XV 220 —.....	11,3	227	43°6	43°	
XVI 205 —.....	10,4	244	41°2	42°2	
Moyennes.....	10,7	216	43°1	43°1	

Antagonisme de la cryogénine et du dinitrophénol 1. 2. 4., par A. Leulier et G. Beruard (*L'Avenir Médical*, février 1936, p. 40).

Tout d'abord, le lavage d'estomac avec de l'eau additionnée de bicarbonate de soude à cinq pour cent (*Tainter*) ou de permanganate de potasse à 2 pour mille (*Hanzlich*). Avec *M.-J. Demole*, on peut recommander :

« *Les boissons glacées* pour combattre la soif et éviter la déshydratation inévitable par les sueurs profuses;

« *L'oxygène* pour remplacer celui qui est consommé en quantité exagérée dans l'organisme;

« Le *glucose* en infusion ou en goutte à goutte rectal pour remédier à la déperdition d'hydrates de carbone au niveau du foie et des muscles;

« Enfin les *affusions d'eau froide* sur tout le corps représentent non seulement un compensateur de l'hyperthermie, mais un *véritable antidote*. »

Le Professeur *Tainter* écrit :

« Il semble d'ailleurs que cette application de froid intense sur la peau ait d'autres effets qu'une simple soustraction de chaleur corporelle.

« Des expériences sur l'animal ont montré qu'à des températures de quelques degrés au-dessus de 0° la stimulation du métabolisme par le dinitrophénol est presque complètement mise en échec. Le besoin intense d'oxygène se trouve diminué et le patient éprouve un soulagement net de tous les symptômes.

« Le froid seul sur des animaux d'expérience est suffisant pour doubler la dose de dinitrophénol nécessaire pour entraîner la mort. »

Des toni-cardiaques, des injections de sérums physiologique ou glucosé doivent encore être administrés.

Enfin, en application des recherches récentes, on pourra administrer un barbiturique tel que le dial, si l'intoxication est récente, et surtout donner de larges doses de cryogénine, qui a l'avantage d'être peu toxique.

PROBLÈMES MÉDICO-LÉGAUX POSÉS PAR LES SUBSTANCES DINITRÉES

Tout n'est pas élucidé dans le mécanisme de l'intoxication des ouvriers qui travaillent les phénols dinitrés, aux usines de guerre. C'est ainsi que la manipulation des stocks de dinitrophénol provoque, écrit *Edouard Robert*, médecin de la poudrerie nationale de Saint-Médard-en-Jalles, l'apparition d'une dermite spéciale constituée par des vésicules, au niveau des mains, des avant-bras, des paupières, qui augmentent de volume, deviennent confluentes et forment des phlyctènes purulentes.

Or, on ne voit rien de tel dans la manipulation de l'alpha-dinitrophénol 1-2-4 pur. « Il est à noter, dit très justement *Edouard Robert*, que tous les lots de dinitrophénols ne sont pas également agressifs et que seuls quelques-uns, qui ont été identifiés, sont reconnus dangereux. »

Grâce à l'obligeance de M. Jacques Delagrangé, nous avons pu examiner l'un des ouvriers, qui travaille depuis quatre ans à fabriquer les comprimés de dinitrophényl-lysidine pure. *Cet ouvrier est entièrement coloré en jaune par le médicament.* Ses mains, sa figure et même ses cheveux sont complètement teints. Il vit donc en permanence au contact de la dinitrophényl-lysidine. Or, il est absolument *bien portant*, et ne présente aucun de ces petits troubles et encore moins aucune de ces intoxications graves qui ont entraîné des accidents si tragiques pendant la guerre. L'examen de ses urines effectué périodiquement n'a jamais décelé la présence d'albumine. « Les chimistes, écrit *Edouard Robert*, expliquent ces différences entre les lots en disant qu'il est possible d'identifier six types de dinitrophénol par des caractères chimiques différents et, en particulier, par des points de fusion différents. »

En fait, les différences sont encore plus délicates, car ce

sont parfois seulement les examens spectrographiques qui montrent les impuretés qui existent dans les dinitrophénols toxiques. Ces impuretés doivent être rigoureusement absentes des dinitrophénols thérapeutiques. La dinitrophényl-lysidine, couramment utilisée en France, en est exempte.

*
**

DINITROPHÉNOLS ET EXPERTISES

1° En expertise civile, doit-on admettre que l'absorption prolongée de dinitrophénol dans un but thérapeutique puisse entraîner des lésions viscérales chroniques?

Les recherches expérimentales d'*André Mayer* ont montré que le danger ne réside pas dans la répétition de petites doses, mais dans une très forte concentration du produit. Le dinitrophénol est complètement excrété trois jours après la cessation du traitement.

Les observations déjà citées concernant des traitements prolongés montrent que le dinitrophénol ne provoque jamais de lésions chez des sujets sains à dose thérapeutique.

2° En expertise militaire, y a-t-il lieu de prévoir des lésions chroniques prêtant à pension chez des ouvriers mobilisés manipulant du dinitrophénol?

Nous avons vu que les mesures d'hygiène industrielles, prescrites par *André Mayer* dans les poudreries pendant la guerre, avaient réduit à zéro les accidents mortels constatés précédemment, mais les petites doses encore absorbées ne semblent pas avoir provoqué de lésions chroniques du foie et du rein et, à notre connaissance, aucune pension n'a été attribuée pour lésions viscérales chroniques provoquées par le dinitrophénol. Comme le remarque avec bon sens Etienne Rivierez, à quelles revendications ne s'exposerait-on pas si la notion fausse de novicité du dinitrophénol à petites doses venait à s'accréditer?

DINITROPHÉNOL ET TABLEAUX DES SUBSTANCES MÉDICAMENTEUSES

Il a été question, en 1935, d'inscrire le dinitrophénol au tableau C, entre le choral et l'eau oxygénée. Dans un remarquable rapport, M. le Professeur *Tiffeneau* a conclu qu'il y

avait plutôt intérêt à l'inscrire dans un tableau spécial, avec les caïnes et les barbituriques. Mais, jusqu'ici, le dinitrophénol n'est inscrit à aucun tableau, contrairement à une erreur assez répandue.

Actuellement donc le public peut se procurer, sans aucune restriction, des substances aussi actives que la thyroxine et le dinitrophénol, sans aucune limitation. On vend couramment, sans ordonnance, des comprimés de thyroxine dosés à un demi-milligramme et dont il est dangereux de prendre plus de 5 à 6 par jour, alors que, pour le dinitrophénol, un obèse de 80 kilos peut absorber couramment une dose de 200 milligrammes.

Il est à souhaiter que, le jour où on inscrira le dinitrophénol à un tableau restrictif, tableau C ou autre, la thyroxine y soit inscrite en même temps.

POSOLOGIE ET DIRECTIVES THÉRAPEUTIQUES

En ce qui concerne le maniement thérapeutique du dinitrophénol ou de la dinitrophényl-lysidine, nous ne pouvons mieux faire que de citer le Professeur *M. Pouchet*, qui, dans sa note à l'Académie de Médecine, a fixé les règles suivantes :

« 1° *Dose nécessaire et suffisante* : 2 milligr. 5, à 3 milligr. par kilo de poids corporel, et n'utiliser qu'un produit absolument pur, complètement débarrassé de tous dérivés nitrés autres que l'alpha-dinitrophénol 1-2-4. Employer, de préférence, l'administration par voie buccale.

« 2° *Durée de l'administration* : Ne pas dépasser une durée totale de trois mois de traitement ininterrompu. Repos de quinze à vingt jours avant chaque reprise.

« 3° *Rythme de l'administration* : Ici, les opinions sont partagées. Les uns conseillent d'administrer la dose quotidienne en une seule fois, à la fin du repas de midi, de façon à réaliser l'état signalé par *M. Mayer* et consistant dans ce fait que l'action pharmacodynamique est fonction du degré de concentration; d'autres, pour cette même raison, fractionnent la dose totale quotidienne en deux ou trois prises. C'est là une question de susceptibilité individuelle pour laquelle l'observation attentive et journalière de chaque malade permettra de décider.

« 4° *Suspension immédiate du médicament* au moindre signe d'intolérance (bouffées de chaleur, érythèmes, sueurs profuses, vertiges, malaises, céphalées) et diminution des doses si l'on veut reprendre la médication.

« 5° *Renoncer absolument aux doses élevées.*

« 6° Ne jamais dépasser une dose quotidienne de 25 à 30 cgr. chez les sujets de poids moyen de 75 kilogrammes.

« 7° Surveiller très attentivement, au moins une fois par semaine, les fonctions hépatique et rénale, les variations de poids et tous phénomènes subjectifs.

« 8° Etre extrêmement prudent ou même s'abstenir chez les diabétiques graves et les sujets présentant une tare rénale.

« Dans tous les cas, le sujet devra rester sous la surveillance étroite et constante de son médecin. »

Des directives thérapeutiques analogues ont été fournies, en Suisse, par M.-J. Demole :

« En respectant scrupuleusement les règles exposées plus haut, écrit cet auteur, nous n'avons jamais observé d'incident, même minime, avec le dinitrophénol; et nous estimons qu'on peut, sans inconvénient, le prescrire à des sujets dont l'obésité est la seule tare organique, à condition d'agir prudemment, et d'avertir le patient des risques qu'il courrait en ne restant pas sous surveillance médicale et en ne respectant pas les doses prescrites.

« Le dinitrophénol rendra alors des services appréciables. »

La présentation injectable de la dinitrophényl-lysidine a été rendue possible par sa grande solubilité. Cette forme offre au médecin plusieurs avantages :

1° Elle laisse entre ses mains l'entière conduite du traitement et le contrôle absolu des doses;

2° La voie parentérale assure une tolérance parfaite en cas d'idiosyncrasie digestive.

On administre un demi-centimètre cube, correspondant à 0 gr. 036 de dinitrophényl-lysidine par 10 kilos de poids corporel et par jour, par voie intramusculaire.

CONCLUSIONS

1° L'expérience prolongée et étendue de la thérapeutique dinitrée dans ces dernières années a permis de réunir des documents importants d'ordre biologique et clinique.

2° Les observations cliniques et les recherches de laboratoire établissent qu'il y a des différences fondamentales entre les effets des phénols dinitrés à doses massives, chez les animaux de laboratoire, et leur action à doses thérapeutiques chez l'homme.

A ce point de vue, il faut opposer l'hyperthermie toxique, obtenue par les expérimentateurs (et qui s'accompagne de polypnée, d'hyperglycémie, d'hypoglobulinémie, etc.) et l'hypermétabolisme thérapeutique réalisé par les cliniciens (et qui ne s'accompagne d'aucune de ces modifications biologiques).

3° Au cours de la thérapeutique dinitrée, d'après les études cliniques et expérimentales approfondies qui ont vu le jour dans ces dernières années, on observe :

a) Une élévation du métabolisme sensiblement proportionnelle aux doses employées;

b) Une diminution du poids variant de 500 à 700 gr. par semaine dans 90 % des cas. Cette fonte pondérale est due essentiellement à la combustion des réserves graisseuses;

c) Une absence de réaction cardio-vasculaire, compte tenu d'une chute tensionnelle qui suit parallèlement la chute pondérale;

d) Une intégrité des fonctions rénales, hépatiques et sanguines;

e) Une variation insignifiante du bilan des principaux constituants bio-chimiques des humeurs.

4° L'obésité sous toutes ses formes constitue l'indication fondamentale de la thérapeutique dinitrée, associée au régime alimentaire et à l'exercice physique.

Correctement dirigé, le traitement dinitré présente, sur le traitement thyroïdique, les avantages suivants :

— Absence de réactions cardio-vasculaires, neuro-végétatives et psychiques;

— Absence de dénutrition azotée;

Et enfin, absence d'effet persistant après cessation du médicament.

5° En dehors de l'obésité et des ralentissements de la nutrition (arthritisme, gastro-névrose avec anorexie), la thérapeutique dinitrée réalise des améliorations démonstratives en psychiatrie, dans le traitement des états dépressifs et de la mélancolie.

En thérapeutique chirurgicale, elle raccourcit de 30 % la durée de cicatrisation des plaies.

Certaines associations du traitement dinitré et de l'opothérapie donnent des résultats intéressants dans l'asthénie menstruelle et les obésités endocriniennes.

6° La thérapeutique dinitrée est un traitement qui doit être dirigé par le médecin. Cette règle, appliquée en France, explique que, dans notre pays, on n'a pas observé les accidents signalés à l'étranger. Ceux-ci relèvent, les uns, de phénols dinitrés toxiques ou impurs; les autres, de l'administration massive du médicament; certains enfin, d'une association avec la médication thyroïdienne.

BIBLIOGRAPHIE

- ALLEN et BENSON. — Late developpement following use of dinitrophenol about a year before (*J. A. M. A.*, 7 septembre 1935).
- ANDERSON, REED et EMERSON. — Toxicity of alpha-dinitrophenol (*The Journal of the American Medical Association*, vol. 1053, 30 septembre 1933).
- W. T. ANDERSEN. — (*Ugesk. f. Laefer*, vol. 96, p. 521, 17 mai 1934).
- W. F. ASHE. — (*Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.*, vol. 32, p. 1062, avril 1935).
- Et. BARRAL. — Acide picrique et simulation d'ictère (*Annales des falsifications*, juin, juillet 1916).
- L. M. BAYER et H. GRAY. — (*Am. J. M. Sc.*, vol. 189, p. 86, janvier 1935).
- N. L. BEEBE. — (*Colorado Med.*, vol. 32, p. 30, janvier 1935).
- L. G. BEINHAUER. — (*West Virginia M. J.*, vol. 30, p. 466, octobre 1934).
- John BELLOWS. — Biochemistry of the Lens (*Arch. Ophth.*, vol. 15, p. 78, janvier 1936).
- Hermann BERNHARDT. — (*Endocrinology*, t. XIV, p. 209, juillet-août 1930).
- Prof. Léon BINET et G. MORIN. — Résistance des poissons aux substances toxiques suivant diverses conditions expérimentales. Action sensibilisatrice du thermol (*C. R. Sté de Biologie*, 28 octobre 1933).
- Prof. Léon BINET. — Les effets de l'hyperthermie provoquée (étude expérimentale) (*Presse Médicale*, n° 98, 9 décembre 1933, p. 1987).
- W. W. BOARDMANN. — Rapidly Developping Cataract after Dinitrophenol (*The Journal of the American Medical Association*, vol. 105, p. 108, 13 juillet 1935).

- W. W. BOARDMANN. — (*Ann. Int. Med.*, vol. 9, p. 195, août 1935).
- W. W. BOARDMANN. — (*California et West. Med.*, vol. 43, p. 118, août 1935).
- Z. BOCQ, L. BROUHA et C. HEYMANS. — (*C. R. Sté de Biologie*, vol. 117, p. 255, 14 juillet 1934).
- M. L. Van BOGAERT. — (*Bull. et mém. Sté Méd. des Hôpitaux de Paris*, vol. 51, p. 1393, 28 octobre 1935).
- S. S. BOHN. — Agranulocytic Angina Following Ingestion of Dinitrophenol (*The Journal of the American Medical Association*, vol. 103, p. 249, 28 juillet 1934).
- BOLLIGER. — The Volumetric determination of methylene blue and picric acid (*Proceeding of the Royal Society of New South Wales*, vol. LXVII, 1933, p. 240).
- BOLLIGER. — The detection and estimation of dinitrophenol, a new drug for the treatment of obesity (*The Medical Journal of Australia*, vol. 1, n° 11, 17 mars 1934, p. 367).
- BONI. — Il farmaco del giorno : l'alfa-dinitrofenolo (*Annali d'Igiene*, n° 1, 1935).
- BORTZ E. L. — Metabolic stimulants with particular reference to sodium dinitrophenol (*Ann. Int. Med.*, vol. 8, p. 599, novembre 1934).
- R. BRASOVAN et D. TICHOMIROV. — Recherche sur l'action du dinitrophénol dans la cicatrisation des plaies (*Bruns' Beitrage zur Klinischen Chirurgie*, 5 juin 1935, p. 645).
- George BREWER. — The influence of diallylmalonylures upon the metabolic response of the cat to dinitrophenol (*The Journal of Pharmacology and Experimental therapeutics*, vol. 58, n° 2, octobre 1936, p. 135).
- R. CAHEN. — Contribution à l'étude de l'accoutumance expérimentale à la morphine (*R. C. Soc. Fr. d'imprimerie et d'éditions*, Paris, Corbeil, 1935).
- R. CAHEN. — Action comparée des agents pyrétogènes chez le lapin normal et chez le lapin accoutumé à la morphine (*C. R. Soc. de Biologie*, 1934, 115).
- T. CAHN et J. HOUGET. — Le métabolisme des glucides, lipides et

- protides au cours d'hyperthermies (*C. R. Soc. de Biologie*, CXIII, 1933).
- P. CAZENEUVE et R. LEPINE. — Dinitro-naphtol (*C. R. Académie des Sciences*, vol. 101, p. 1167, 1885).
- DE CHATEL et J. MOTIKA. — Dangers de l'emploi thérapeutique de l'alpha dinitrophénol (*Deutsches Arch. f. Klin. Med.*, vol. 176, p. 700, 22 août 1934).
- Colette CLEMENT. — A propos des cures d'amaigrissement par la nitrophénine (*Semaine des Hôpitaux de Paris*, n° 19, 1^{er} décembre 1934).
- D. G. COGAN et Frances C. COGAN. — Dinitrophenol cataract (*The Journal of the American Medical Association*, vol. 105, p. 793, 7 septembre 1935).
- D. G. COGAN et F. C. COGAN. — *New England J. Med.*, vol. 213, p. 854, 31 octobre 1935).
- COURDOUAN. — Un accélérateur des combustions cellulaires : la nitrophénine (*Progrès Médical*, 14 octobre 1933).
- COURDOUAN. — La nitrophénine en pratique courante (*Progrès Médical*, 6 janvier 1934).
- COURDOUAN. — L'alpha-dinitrophénol 1-2-4 ou nitrophénine en thérapeutique (*Revue de Médecine*, n° 6, juin 1934).
- COURTOIS, SUFFIT et ZEDET. — Lutte contre les intoxications dans la fabrication des poudres et explosifs (Paris 1932).
- W. C. CUTTING et M. L. TAINTER. — Action of dinitrophenol (*Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.*, vol. 29, p. 1268, juin 1932).
- W. C. CUTTING, MEHRTENS et M. L. TAINTER. — Actions and uses of dinitrophenol : promising metabolic applications (*The Journal of the American Medical Association*, vol. 101, n° 3, 15 juillet 1933).
- W. C. CUTTING et M. L. TAINTER. — Comparative effects of dinitrophenol and thyroxine on tadpole (*Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.*, vol. 31, p. 97, octobre 1933).
- W. C. CUTTING et M. L. TAINTER. — Metabolic Actions of dinitrophenol (*The Journal of the American Medical Association*, vol. 101, p. 2099, 30 décembre 1933).

- W. C. CUTTING, RYTAND, M. L. TAINTER. — Relations hifs between blood cholesterol and increased metabolic rate from dinitrophenol and thyroïd (*J. Clin. Investigations*, vol. 13, p. 547, juillet 1934).
- Ph. DALLY. — Du nouveau sur le dinitrophénol (*Le Concours Médical*, vol. 50, p. 3491, 15 décembre 1935).
- W. DAMESHEK et S. L. GARGILL. — Studies in agranulocytosis. Report of two cases of agranulocytosis following the use of dinitrophenol (*New England J. Med.*, vol. 211, p. 440, 6 septembre 1934).
- A. DANES. — Le traitement de l'obésité par le dinitrophénol (*Journal des Sciences Médicales de Lille*, n° 16, 21 avril 1935).
- DANIEL. — Traitement de l'obésité par le dinitrophénol (*Romania Medicala, An. XIII*, n° 9, p. 126, 1^{er} mai 1935).
- Elizabeth N. DAVIDSON et Matthew SHAPIRO. — Neutropenia Following Dinitrophenol. With Improvement After Pentnucleotide and Leukocyte Cream (*The Journal of the American Medical Association*, vol. 103, p. 480, 18 août 1934).
- Y. DELROUS. — Quelques cas d'obésité traités par le dinitrophénol (*La Gazette Médicale Limousine*, p. 174, avril 1937).
- Michel J. DEMOIE (de Genève). — Peut-on éviter les accidents dans le traitement par le dinitrophénol (*Le Phare Médical de Paris*, p. 291, octobre 1935).
- DEVEGNEY. — A new agent for stimulating the metabolism : dinitro-o-cyclopentylphenol and its action on the basal metabolic rate (*Brit. Journal of experimental pathology*, vol. 15, n° 6, p. 60, décembre 1934).
- Henry DINTENFASS. — An Ear Complication from Dinitrophenol Medication (*The Journal of the American Association*, vol. 102, p. 838, 17 mars 1934).
- E. C. DODDS et G. C. GREVILLE. — *Nature*, vol. 1932, p. 966, 1933.
- E. C. DODDS et G. C. GREVILLE. — Action du dinitrophénol sur le métabolisme humoral (*The Lancet*, n° 5765, 24 février 1934).
- DODDS et POPE. — Dinitro-o-crésol as a stimulator of metabolism (*The Lancet*, p. 352, 12 août 1933).

- DODDS et ROBERTSON. — Dinitro-ortho-cresol as a stimulator of metabolism (*The Lancet*, vol. 2, p. 1137 et 1197).
- DU BOIS. — Total energy Exchange in relation to clinical Medicine (*Bulletin of the New-York Academy of Medecine*, décembre 1933).
- D. M. DUNLOP et R. M. LYONS. — (*Edinburgh M. J.*, vol. 39, p. 361, octobre 1931).
- D. M. DUNLOP. — The use of dinitrophenol as a metabolic stimulant (*Brit. Med. Journ.*, vol. 1, p. 524, 24 mars 1934).
- DUPUY. — L'alpha-dinitrophénol 1-2-4 médicament direct de l'obésité (*Journal des Praticiens*, 15 novembre 1933).
- DUPUY. — Obésité et arthritisme (*Progrès Médical*, 11 décembre 1935).
- Ellen EHRENFEST et Ethel RONZONI. — (*Proc. Sos. Exper. Biol. et Med.*, vol. 31, p. 318, décembre 1933).
- E. EISNER. — Skin diseases from industrial material containing dinitrophenol (*Zentralbl. f. Gewerbehrung*, vol. 9, p. 81-86, avril 1932).
- L. A. EMGE, WULFF et M. L. TAINTER. — (*Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.*, vol. 31, p. 152, novembre 1933).
- V. EMMER. — L'influence de l'alpha-dinitrophénol sur la consommation d'oxygène, la glycémie et le cholestérol sanguin (*C. R. Sté de Biologie*, séance du 3 avril 1935, t. CXIX, année 1935, p. 1137).
- A. A. EPSTEIN. — (*Bull. New-York Acad. Med.*, vol. 10, p. 389, juillet 1934).
- EPSTEIN, ERVIN et Harold ROSENBLUM. — (*J. Lab. et Clin. Med.*, vol. 20, p. 1118, août 1935).
- Von EULER. — Action stimulante du dinitro-alpha-naphtol sur les échanges respiratoires du pigeon et sur le métabolisme cellulaire de la patte isolée du chien (*C. R. Sté Belge de Biologie*, 18 juillet 1931).
- Von EULER. — (*Arch. Intern. de Pharmacodyn. et de Therap.*, vol. 43, p. 67, 1932).
- Von EULER. — (*Arch. Intern. de Pharmacodyn.*, vol. 44, p. 464, 1933).

- F. A. EVANS et J. M. STRANG. — (*Am. J. M. Sc.*, vol. 177, p. 339, mars 1929).
- F. A. EVANS et J. M. STRANG. — The treatment Obesity with Low Caloric Diets (*The Journal of the American Medical Association*, vol. 97, p. 1063, 10 octobre 1931).
- H. FADDERSBOLL. — (*Nord Med. Tidsrk.*, vol. 8, p. 1088, 25 août 1934).
- I. FINKELMANN et W. Mary STEPHENS. — Dinitrophenol in Dementia Praecox. (*The Journal of Neurology and Psychopathology*, vol. XV, n° 59, p. 230, janvier 1935).
- R. A. FISHER. — Statistical Methods for Research Workers (Ed. 3, London, Oliver and Boyd, 1930, p. 104).
- F. D. FISHER. — (*Arch. f. Augenh.*, vol. 108, p. 527, 1934).
- Harry FREEMAN. — (*J. Pharmacol. et Exper. Therap.*, vol. 51, p. 477, août 1934).
- A. FRIBOURG-BLANC. — (*Soc. de Méd. légale de France*, 10 décembre 1934).
- Marcel FROIS. — La santé et le travail des femmes (*Publ. de la donation Carnegie pour la paix internationale*, 1922, p. 15, 87-95, 98-99, 143).
- G. M. FRUMESS. — Allergic Reaction to dinitrophenol (*The Journal of the American Medical Association*, vol. 102, p. 1219, 14 avril 1934).
- FUCHS. — (*Ophthalmology*, ed. 7, Philadelphia, J. B. Lippincott Company, p. 639).
- FUENTES. — Tramiento de un caso de obesidad (*Los Progesos de la Clinica*, n° 1, janvier 1935).
- O. FURTH et S. RAPOPORT. — (*Biochem. Ztschr.*, vol. 272, p. 81, 1934).
- H. GARDINER-HILL, I. JONES et J. F. SMITH. — (*Quart J. Med.*, vol 18, p. 309, avril 1925).
- T. H. Mc GAVACK. — (*California et West Med.*, vol. 44, p. 77, février 1936).

- GEIGER. — Case of dinitrophenol poisoning with recovery (*J. A. M. A.*, 16 mars 1935).
- J. C. GEIGER. — A Death form Alpha-dinitrophenol Poisoning (*The Journal of the American Medical Association*, vol. 101, p. 1333, 21 octobre 1933).
- J. GEORGESCU. — Etudes sur l'action du dinitrophénol 1-2-4 (thermol). La teneur des urines en acide glycuronique après ingestion de dinitrophénol 1-2-4 (*Ann. de Physiologie et de Physicochimie Biologique*, t. VIII, n° 1, 1932, p. 122).
- W. GIBBS et E. T. REICHERT. — (*Am. Chem. J.*, vol. 13, p. 289, 1891).
- GILBERT-DREYFUS. — Hygiène et régime des obèses (1 vol., Doin, éditeur).
- GILBERT-DREYFUS. — Obésité. Traitement par le dinitrophénol (*L'Année Médicale Pratique*, 1936, p. 439).
- GILBERT-DREYFUS et R. ONFRAY. — Intoxication thérapeutique par le dinitrocrésol. Cataracte suivie de glaucome. Considérations pathogéniques (*Sté Médicale des Hôpitaux*, séance du 2 juillet 1937).
- T. GIMSING. — (*Ugesk. f. Laeger*, vol. 96 p. 527, 17 mai 1934).
- B. Y. GLASSBERG. — The diagnostic. Value o the Sugar Tolerance Curve in Endocrinopathies (*Arch. Int. Med.*, vol. 46, p. 984, décembre 1930).
- H. GOLDMANN et W. BUSCHKE. — (*Arch. f. Augenh.*, vol. 109, p. 204, 1935).
- L. F. GRANT et P. G. SCHUBE. — Effects of alpha-dinitrophenol 1-2-4 ou Blood Cholesterol in man (*J. Lab. et Clin. Med.*, vol. 20, p. 56, octobre 1934).
- M. GUERBET. — Etude sur l'action du dinitrophénol 1-2-4 (thermol), caractères analytiques du dinitrophénol et ses dérivés. Applications à la recherche de ces corps dans les urines, les organes, le sang (*Annales de Physiologie et de Physiochimie Biologique*, t. VIII, p. 92, 1932).
- GUERBET. — L'expertise chimique dans le cas d'intoxication par le dinitrophénol.

- M. GUERBET et A. MAYER. — Etudes sur l'action du dinitrophénol 1-2-4 (thermol), présence du dinitrophénol 1-2-4 et de ses dérivés dans les organes et le liquide de l'organisme au cours de l'intoxication. Elimination par les urines (*Annales de Physiologie et de Physiochimie Biologique*, t. VIII, p. 117, 1932).
- H. H. HAFT. — Toxicity of Dinitrophenol (*The Journal of the American Medical Association*, vol. 101, p. 1171, 7 octobre 1933).
- Pierre HALBRON. — Les cataractes après emploi thérapeutique de dinitrophénol (*La Semaine des Hôpitaux de Paris*, 15 juin 1937).
- L. F. HALL, J. FIELD, M. SAHYUN, W. C. CUTTING et M. L. TAINTER. — Use of dinitrophenol in obesity and related conditions (*Am. J. Physiol.*, vol. 106, p. 432, novembre 1933).
- V. E. HALL, C. A. BROWN et M. SAHYUN. — Dinitrophenol and hyperglycemia. Its independance of asphyxia (*Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.*, vol. 31, p. 380, décembre 1933).
- H. HANDOWSKY, H. CASIER et Ch. SCHEPENS. — Le mécanisme de l'action hypermétabolisante des dinitro dérivés. Etude de l'acétaldéhyde, de la dioxyacétone et du glutathion comme antides du 4-6 dinitro-2-cyclopentyl-1 oxybenzol (*Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie*, vol. L, fasc. III et IV, 15 juin 1935).
- HANDOWSKY, CASIER et SCHEPENS. — Nouvelles recherches concernant le mécanisme de la stimulation du métabolisme provoquée par les dinitro dérivés (*C. R. Sté de Biologie*, 1934).
- C. HEYMANS et J. J. BOUCHAERT. — Action hyperthermisante du dinitro-alphanaphtol chez le chien (*C. R. Sté Belge de Biologie*, 30 juin 1928).
- C. HEYMANS et H. CASIER. — (*C. R. Sté de Biologie*, vol. 111, p. 1078, 6 janvier 1933).
- C. HEYMANS et H. CASIER. — Nouveaux nitrodérivés, stimulants spécifiques du métabolisme cellulaire (*Soc. Belge de Biologie*, séance du 27 janvier 1934).
- C. HEYMANS. — (*J. Pharmacol. et Exper. Therap.*, vol. 51, p. 144, juin 1934).
- HEYMANS et CASIER. — Recherches sur l'action de différents

nitrodérivés sur le métabolisme et sur la température (*Arch. Intern. de Pharmacodyn. et de Thérapie*, 15 mars 1935).

HEYMANS et CASIER. — Influence stimulante sur le métabolisme cellulaire de quelques nouveaux nitrodérivés (*C. R. Sté de Biologie*, t. CXI, 1932, p. 1078).

H. E. HILL. — (*J. Indiana M. A.*, n° 29, p. 67, février 1936).

H. P. HIMSWORTH — (*Clin. Sc.*, n° 2, p. 67, septembre 1935).

J. M. HITCH et W. F. SCHWARTZ. — Late Toxic Results, Including Dermatitis Exfoliativa, from « Slim » (*The Journal of the American Medical Association*, vol. 106, p. 2130, 20 juin 1936).

A. M. HOFFMANN, E. M. BUTT et N. G. HICKEY. — Neutropenia Following Amidopyrine (*The Journal of the American Medical Association*, vol. 102, p. 1213, 14 avril 1934).

W. D. HORNER, R. B. JONES et W. BOARDMAN. — Cataracts Following the Use of Dinitrophenol (*J. A. M. A.*, vol. 105, p. 108, 13 juillet 1935).

W. D. HORNER. — Cataract Following Dinitrophenol Treatment for obesity (*Arch. Ophth.*, vol. 16, p. 447, septembre 1936).

HOSKINS et STEEPER. — Basal Metabolism in schizophrenia (*Arch. of Neurology and Psychiatry*, avril 1929).

Prof. Enrique HUG. — La utilización del dinitrofenol (1-2-4) en el tratamiento de la obesidad (*Revista Medica del Rosario*, n° 4, p. 343, avril 1934).

W. D. HUNT. — (*Northwest. Med.*, vol 33, p. 209, juin 1934).

IBRAHIM, HOSNY AYAD et MAHDI. — The new treatment of obesity with dinitro-o-cresol (*Journal of the Egyptian Medical Association*, vol. XVII, n° 12, p. 968, décembre 1934).

S. W. IMERMAN et C. P. IMERMAN. — (*J. A. M. A.*, vol. 106, p. 1085, 28 mars 1936).

H. JAKSON et A. I. DUVAL. — Dinitrophenol Poisoning (*J. A. M. A.*, vol. 102, p. 1844, 2 juin 1934).

R. JONNARD. — (*Sté de Médecine-Légale de France*, 10 décembre 1934).

- R. JONNARD. — Lésions chroniques produites par l'alpha-dinitro-phénol (*Ann. de Méd. Lég.*, vol. 15, p. 181, janvier 1935).
- E. M. JOSEPHSON. — (*Science*, vol. 82, p. 222, 6 septembre 1935).
- P. W. KNISKERN. — Cataract Following Dinitrophenol (*J. A. M. A.*, vol. 105, p. 784, 7 septembre 1935).
- R. A. KOCH, R. C. H. LEE et M. L. TAINTER. — (*California et West Med.*, vol. 43, p. 337, novembre 1935).
- KRAKE et PARKER. — The relationship of drug therapy to agranulocytosis (*J. A. M. A.*, 21 septembre 1935).
- Prof. Marcel LABBE. — Les obésités irréductibles (*Les Nouvelles Médicales de Paris*, 10^e année, p. 109, juin-juillet 1936).
- J. L. LATTIMORE — (*J. Kansas M. Soc.*, vol. 35, p. 388, octobre 1934).
- N. K. LAZAR. — Cataract Following the Use of Dinitrophenol (*J. A. M. A.*, vol. 105, p. 794, septembre 1935).
- P. N. LEEH. — Alpha-dnitrophénol (*Prel. Report of the council on Pharmacy and Chemistry, J. A. M. A.*, p. 210, 15 juillet 1933).
- Prof. LEULIER. — La chimiothérapie en 1935 (Livre blanc 1936).
- A. LEULIER et G. BEUNARD. — Antagonisme de la cryogénine et du dinitrophénol 1-2-4 (*L'Avenir Médical*, n^o 2, p. 40, février 1936).
- F. LIEBEN et E. ASRIEL. — (*Biochem. Ztschr*, n^o 277 p. 159, 1935).
- LINGJAERDE. — (*Acta psychiatria et neurologia*, 1933, p. 573).
- J. M. LOONEY et R. G. HOSKINS. — Effect of dinitrophenol on metabolism as seen in schizophrenia Patients (*New England J. Med.*, vol. 210, p. 1206, 7 juin 1934).
- J. M. LOONEY et R. G. HOSKINS. — The therapeutic use of dinitrophenol and 3-5 dinitrocresol in schizophrenia (*The American Journal of Psychiatry*, vol. 91, n^o 5, p. 1009, mars 1935).
- LOURENS. — Alphadinitrophenol een nieuw geneesmiddel bij zwaarlijvigheid (*Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde*, n^o 4, p. 321, 26 janvier 1935).

- H. LUNDEN. — Phenol and nitrophenol as acid (*Zisch. f. phys. chem.*, Leipzig 1910, LXX, 249-255).
- D. M. LYON et D. M. DUNLOP. — (*Quart. J. Med.*, vol. 1, p. 331, avril 1932).
- Mac BRYDE et TAUSSIG. — Functional Changes in Liver, Heart and Muscles, and Loss of Dextrose Tolerance Resulting from Dinitrophenol (*J. A. M. A.*, vol. 105, p. 13, 6 juillet 1935).
- C. M. Mac BRYDE. — (*J. Missouri M. A.*, vol. 33, p. 99, mars 1936).
- E. M. Mac KAY et D. A. RYTAND. — Significance of Phenolsulfonphthalein. Test of renal function (*Arch. Int. Med.*, vol. 55, p. 131, janvier 1935).
- H. MAGNE, A. MAYER et L. PLANTEFOL. — Action pharmacodynamique des phénols nitrés. Un agent augmentant les oxydations cellulaires. Le dinitrophénol 1-2-4 (thermol) (*Annales de Physiologie et de Physicochimie Biologique*, t. VIII, n° 1, 1932).
- H. MAGNE, A. MAYER et L. PLANTEFOL. — Etudes sur l'action du dinitrophénol 1-2-4 (thermol). Quelques retentissements de l'intoxication mortelle par le dinitrophénol 1-2-4 sur les phénomènes généraux de la nutrition. Action sur les réserves des glucides (*Annales de Physiologie et de Physicochimie Biologique*, t. VIII, n° 1, p. 51, 1932).
- H. MAGNE, A. MAYER et L. PLANTEFOL. — Etudes sur l'action du dinitrophénol 1-2-4 (thermol). L'intoxication non mortelle de l'intoxication chronique par le dinitrophénol 1-2-4. Accoutumance au dinitrophénol (*Annales de Physiologie et de Physicochimie Biologique*, t. VIII, n° 1, p. 70, 1932).
- H. MAGNE, A. MAYER et L. PLANTEFOL. — Etudes sur l'action du dinitrophénol 1-2-4 (thermol). Action pharmacologique des différents phénols nitrés. Comparaison de l'intoxication par le dinitrophénol 1-2-4 avec celles que provoquent les autres phénols nitrés (*Annales de Physiologie et de Physicochimie Biologique*, t. VIII, n° 1, p. 157, 1932).
- W. A. MANN. — Cataract Due to Dinitrophenol (*Arch. Opth.*, vol. 15, p. 116, janvier 1936).
- J. MARKOWITZ. — L'emploi de la nitrophénine dans le traitement de l'obésité (*Bull. Acad. Med. Toronto*, vol. 8, p. 72, janvier 1935).

R. L. MASON, Helen HUNT et Lewis HURXTHAL. — (*New England J. Med.*, vol. 203, p. 1273, 25 décembre 1930).

J. H. MASSERMAN et H. GOLDSMITH. — Dinitrophenol; its therapeutic and toxic action in certain types of psychobiologic under-activity (*J. A. M. A.*, vol. 102 p. 523, 17 février 1934).

E. MATZGER. — Can Sensitivity to Dinitrophenol Be Determined by Skin Tests? (*J. A. M. A.*, vol. 103, p. 253, 28 juillet 1934).

A. MAYER. — Conférence pour l'étude de la toxicité des explosifs. Etudes sur les intoxications par le dinitrophénol (Impr. Nationale novembre 1917).

A. MAYER et Fred VLES. — Etudes sur l'action pharmacologique du dinitrophénol 1-2-4 et des phénols nitrés IX. Action des phénols nitrés sur l'hémoglobine (*Annales de Physiologie et de Physicochimie Biologique*, t. VIII, n° 1, p. 176, 1932).

A. MAYER. — Action pharmacodynamique des phénols nitrés. Un agent augmentant les oxydations cellulaires. Le dinitrophénol 1-2-4 (*Annales de Physiologie et de Physicochimie Biologique*, t. VIII, n° 1, 1932).

A. MAYER. — L'hyperthermie et la thermogénèse essentielle (*La Médecine*, 16^e année n° 13, p. 690, septembre 1935).

Ch. MAZER et L. GOLDSTEIN. — (*Clinical Endocrinology of the Female*, Philadelphia W. B. Saunders Company, p. 451, 1933).

André MAYER. — Sur les mesures d'hygiène industrielle dans la fabrication des explosifs nitrés. Cas particulier du dinitrophénol (*Conférence militaire*, 15 décembre 1933, Dijon).

D. MICHAILE et I. CAVANCEA. — La lipase sérique au cours de l'évolution des lésions oculaires naphthaliniques du lapin et son rôle probable dans la pathologie de la cataracte sénile (*C. R. Sté de Biologie*, 1925, t. CXIV, p. 291).

A. MINNIG. — (*M. J. et Rec.*, vol. 126, p. 171, 3 août 1927).

LE MITHOUARD. — Recherches sur l'élimination des dérivés piqués dans les urines (*Paris Médical*, 13 novembre 1915).

M. MOLITCH. — Dinitrophenol in the treatment of Ichthyosis (*Arch. Dermat. et Syph.*, vol. 32, p. 446, septembre 1935).

MONTGLION. — (*Gazette Médicale de France*, 15 février 1935).

A. MORAES. — (*C. R. Sté de Biologie*, vol. 109, p. 561, 30 janvier 1932).

A. MORAES et H. CASIER. — (*C. R. Sté de Biologie*, vol. 109, p. 561, 30 janvier 1932).

MORAES et CASIER. — Hyperthermie par le dinitro-alphanaphtol sodique, et teneur en glutathion réduit du muscle, du foie et du sang chez le pigeon (*C. R. Sté Belge de Biologie*, 28 mai 1932).

A. MORAES et H. CASIER. — (*Arch. Intern. de Pharmacodyn. et de Thérap.*, vol. 45, p. 113, 1933).

H. K. MULLER et W. BUSCHKE. — (*Arch. f. Augenh.*, vol. 188, p. 468, 1934).

H. K. MULLER et W. BUSCHKE. — (*Arch. f. Augenh.*, vol. 108, p. 592, 1934).

H. K. MULLER. — (*Arch. f. Augenh.*, vol. 109, p. 304, 1935).

E. MUNTWYLER. — Effect of dinitrophenol on oxygen uptake of rat tissue (*Proc soc. exper. Biol. et Med.*, vol. 31, p. 621, février 1934).

E. MUNTWYLER, D. C. MYERS, WH. DANIELSON et G. ZORN. — (*Am. J. Physiol.*, vol. 113, p. 186, septembre 1935).

J. E. NADLER. — Peripheral Neuritis Caused by Prolonged Use of Dinitrophenol (*J. A. M. A.*, vol. 105, p. 12, 6 juillet 1935).

L. H. NEWBURG. — The cause of obesity (*J. A. M. A.*, vol. 97, p. 1659, 5 décembre 1931).

NORDMANN, Jean et Paul REISS. — L'action de l'alpha-dinitro-phénol sur le potentiel d'oxydation-réduction de l'humeur aqueuse et du cristallin du lapin (*C. R. des séances de la Sté de Biologie*, t. CXXIII, n° 27, p. 233, séance du 10 juillet 1936).

M. H. NOUN. — Urticaria, Edema and Purpura Following Small Doses of Dinitrophenol (*Arch. Dermat. et Syph.*, vol. 32, p. 288, août 1935).

M. H. NOUN. — (*J. Iowa M. Soc.*, vol. 25, p. 610, novembre 1935).

- R. C. PERKINS. — A study of munitions Intoxications hl. France. — (*Publ. Health Rep.*, vol. 34, p. 2335, 24 octobre 1919).
- L. PLANTEFOL. — Etudes sur l'action du dinitrophénol 1-2-4 (thermol). Action du dinitrophénol 1-2-4 sur la respiration des cellules et tissus végétaux (*Annales de Physiologie et de Physico-chimie Biologique*, n° 1, p. 124, 1932).
- L. PLANTEFOL. — L'action du dinitrophénol 1-2-4 sur la respiration de levures (*Sté de Biologie*, 1933, n° 18, t. CXIII).
- F. E. POOLE et R. B. HAINING. — Sudden Death from Dinitrophenol Poisoning (*J. A. M. A.*, vol. 102, p. 1141, 7 avril 1934).
- Prof. POUCHET. — Au sujet du dinitrophénol et de l'antagonisme vis-à-vis des dérivés du phénol (Académie de Médecine, séance du 18 février 1936. *Bulletin de l'Académie de Médecine*, t. CXV, n° , p. 288).
- Efren Carlos del POZO. — El dinitrofenol 1-2-4, estimulante del metabolismo, y sus aplicaciones clinicas (Thèse de Mexico, 1935).
- L. I. PUGSLEY. — (*Biochem J.*, vol. 29, p. 2247, octobre 1935).
- A. J. QUICK. — Dangerous Drug Reactions (*J. A. M. A.*, vol. 102, p. 1419, 28 avril 1934).
- M. RABINOVITCH et H. F. FOWLER. — Dinitrophenol *Canad. M. A. J.*, vol. 30, p. 128, février 1934).
- M^{me} L. RANDOIN et H. SIMONNET. — Action comparée du dinitrophénol 1-2-4 sur la thermogénèse de pigeons privés de vitamines B, de pigeons recevant un excès de glucides et de pigeons inanimés normaux (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, vol. 14, p. 993-1010, juillet-août 1932).
- RENARD, LEVY, DERRIEN. — (Réunion des médecins de la IV^e Armée).
- O. RIDDLE et SMITH, C. GUINEVERE. — (*J. Pharmacol. et exper. Therap.*, vol. 55, p. 173, octobre 1935).
- Etienne RIVIEREZ. — Contribution à l'étude de l'alpha-dinitrophénol 1-2-4 (Thèse de Médecine, Paris 1935).
- R. RIVOIRE. — Le dinitrophénol (*Presse Médicale*, n° 38, p. 768, 12 mai 1934).

- R. RIVOIRE et A. BERMOND. — Un nouveau test de l'hyperthyroïdies : la disparition du glutathion oxydé du sang (*Presse Médicale*, n° 76, p. 131, 22 septembre 1937).
- Clarence L. ROBBINS. — The effect of dinitrophenol on calcium and phosphorus metabolism (*The Journal of nutrition*, vol. 10, n° 2, p. 187, 10 août 1935).
- Edouard ROBERT. — Les accidents toxiques au cours de la fabrication des poudres et explosifs. Conditions du travail des ouvriers employés à ces fabrications au regard de la loi sur les accidents et de la loi sur les pensions (*Journal de Médecine de Bordeaux*, n° 1, p. 10, 10 janvier 1935).
- H. ROSENBLUM. — Rate of blood Flow in Patients Receiving Dinitrophenol (*J. A. M. A.*, vol. 104, p. 1592, 4 mai 1935).
- F. ROTHEA. — Rapport sur l'emploi du soufre dans les intoxications par le dinitrophénol (Direction du Service de Santé de la XIV^e Région, 1917).
- P. M. C. ROTHEA. — L'alpha-dinitrophénol 1-2-4, accélérateur des combustions cellulaires (Thèse de Médecine, Paris 1935).
- A. R. SALMON. — Le dinitrophénol en thérapeutique (*Presse Médicale*, n° 18, p. 341, 2 mars 1935).
- Nathan SIDEL. — Dinitrophenol Poisoning Causing Jaundice (*J. A. M. A.*, vol. 103, p. 254, 28 juillet 1934).
- SIEDEK. — (*Klinische wochenschrift*, 13 octobre 1934).
- Salomon SILVER. — A New Danger in Dinitrophenol Therapy (*J. A. M. A.*, vol. 103, p. 912, 22 septembre 1934).
- T. L. SCHULTE et M. L. TAINTER. — (*Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.*, vol. 31, p. 1163, juin 1934).
- M. H. SCHUTES. — (*J. Ophth.* vol. 18, p. 752, août 1935).
- Samuel SIMKINS. — Dinitrophenol and Desiccated Thyroid in the Treatment of Obesity : A comprehensive Clinical and Laboratory Study (*J. A. M. A.*, vol. 108, n° 25, p. 2110, 19 juin 1937; *J. A. M. A.*, vol. 108, n° 26, p. 2193, 26 juin 1937).
- SIVADJIAN. — L'action du diéthylaminométhyl-3-benzodioxane et

- de la corynathine sur la fièvre provoquée par les agents chimiques (C. R. *Sté de Biologie*, t. CXIV, n° 35, p. 868, 18 novembre 1933).
- STOCKTON A. B. et W. C. CUTTING. — Clinical Circulatory. Effects of Dinitrophenol (*J. A. M. A.*, vol. 103, p. 912, 22 septembre 1934).
- J. M. STRANG et F. A. EVANS. — An Evaluation of Dinitrophenol as an Aid in Weight Reduction (*J. A. M. A.*, vol. 104, p. 1957, 1^{er} juin 1935).
- W. STRAUSS. — (*Arch. f. Augenh.*, vol. 108, p. 585, 1934).
- J. L. SVIRBELY. — (*J. Biol. Chem.*, vol. 111, p. 147, septembre 1935).
- J. S. SWEENEY. — Menstrual Edema (*J. A. M. A.*, vol. 103, p. 234, 28 juillet 1934).
- TAINTER. — Actions and uses of dinitrophenol promising metabolic applications (*J. A. M. A.*, 15 juillet 1933).
- M. L. TAINTER, J. H. BOYES et F. de EDS. — (*Arch. Internat. de Pharmacodyn. et de Therap.*, vol. 45, p. 235, 1933).
- M. L. TAINTER et W. C. CUTTING. — (*J. Pharmacol. et Exper. Therap.*, vol. 48, p. 410, août 1933).
- M. L. TAINTER et W. C. CUTTING. — Miscellaneous actions of dinitrophenol (*J. Pharmacol. et Exper. Therap.*, vol. 49, p. 187, octobre 1933).
- M. L. TAINTER, A. B. STOCKTON et W. C. CUTTING. — Use of Dinitrophenol in Obesity and Related Conditions (*J. A. M. A.*, vol. 101, p. 1472, 4 novembre 1933).
- M. L. TAINTER et D. A. WOOD. — A case of fatal dinitrophenol poisoning (*J. A. M. A.*, vol. 102, p. 1147, 7 avril 1934).
- M. L. TAINTER. — Low oxygen tensions and temperatures on actions and toxicity of dinitrophenol (*J. Pharmacol. et Exper. Therap.*, vol. 51, p. 45, mai 1934).
- M. L. TAINTER, W. C. CUTTING et A. B. STOCKTON. — (*Am. J. Pub. Health*, vol. 24, p. 1045, octobre 1934).
- M. L. TAINTER, W. C. CUTTING, D. A. WOOD et F. PROESCHER. — Dinitrophenol (*Arch. Path.*, vol. 18, p. 881, décembre 1934).
- M. L. TAINTER, F. W. BERGSTROM et W. C. CUTTING. — (*J. Pharmacol. et Exper. Therap.*, vol. 53, p. 58, janvier 1935).
- TAINTER. — Treatment of acute dinitrophenol poisoning (*J. A. M. A.*, vol. 104, n° 13, p. 1071, 30 mars 1935).

- M. L. TAINTER, A. B. STOCKTON et W. C. CUTTING. — Dinitrophenol in the treatment of obesity : final report (*J. A. M. A.*, vol. 105, n° 5, p. 332, 3 août 1935).
- M. L. TAINTER, W. C. CUTTING et E. HINES. — Effects of moderate doses of dinitrophenol on the energy exchange and nitrogen metabolism of patients under conditions of restricted dietary (*The Journal of Pharmacology and experimental therapeutics*, vol. 55, n° 3, p. 326, novembre 1935).
- B. L. TAUSSIG. — (*J. Pharmacol. et Exper. Therap.*, vol. 56, p. 223, février 1936).
- B. TERADA et M. L. TAINTER. — (*J. Pharmacol. et Exper. Therap.*, vol. 54, p. 454, août 1935).
- W. A. THOMAS. — Generalized Edema Occurring Only at the Menstrual Period (*J. A. M. A.*, vol. 101, p. 1126, 7 octobre 1933).
- W. O. THOMPSON, P. K. THOMPSON, TAYLOR, NADLER et DICKIE. — The Pharmacology of the thyroid in man (*J. A. M. A.*, vol. 104, n° 12, p. 972, 23 mars 1935).
- Prof. TIFFENEAU. — Rapport de la Commission (Séance du 17 décembre 1935).
- P. Van UYTVANCK. — (*Arch. Internat. de Pharmacodyn. et de Therap.*, vol. 41, p. 160, 1931).
- P. Van UYTVANCK. — Influence du dinitro-alphanaphtol sodique par la température de la souris, du rat, du lapin et du chat (*C. R. Sté de Biologie*, vol. 110, p. 992, 25 juin 1932).
- G. VERMEYLEN et J. HEERNU. — Traitement des états dépressifs par le dinitrophénol (Communication à la Sté de Médecine mentale de Belgique, 24 novembre 1934) (*Journal Belge de Neurologie et de Psychiatrie*, n° 5, p. 249, mai 1935).
- VIEILLE (Commission présidée par). — Etudes sur les intoxications par le dinitrophénol (Rapp. dactylogr., Ministère de l'Armement, 1917).
- F. VLES. — Spectrophotométrie ultra-violets des phénols nitrés (*C. R. Acad. des Sc.*, Paris 1920, CLXX, 1242-1245).
- L. URTZ et G. BAUME. — Action du dinitrophénol sur l'organisme vivant. Sa caractérisation urologique et toxicologique (Paris, 1917, in-8°. Extr. du *Bull. de Sc. Pharmacolog.*, 1917, n° 5-6, mai-juin).

A. S. WARTHIN. — (*Bull. 7, Internat. A M. Museums*, p. 123, mai 1918).

Charles WEISBERG. — Contribution à l'étude de l'action thérapeutique du dinitrophénol (Thèse de Genève, 1935).

M. WISHNOFSKY, A. P. KANE, E. L. SHLEVIN et C. S. BYRON. — Influence of Dinitrophenol on Carbohydrate Metabolism (*Arch. Internat. Med.*, vol. 56, p. 374, août 1935).

A. M. YUDKIN et Caroline H. ARNOLD. — Cataracts Produced in Albino Rats on Ration Containing High Proportion of Lactose or Galactose (*New Haven, Conn.*, p. 960).

ZADE. — Le traitement de l'obésité (*Pharmazeutische Brichte*, 1935, n° 4-5).

J.-B. BAILLIÈRE & FILS

Éditeurs

19, Rue Hautefeuille

PARIS

21897-11-1937

